

作为 PDE4B 抑制剂的脒代杂环化合物及其应用

优先权信息

本申请请求 2023 年 12 月 15 日向中国国家知识产权局提交的专利申请 202311744747.3、2024 年 01 月 17 日向中国国家知识产权局提交的专利申请 202410070286.4、2024 年 05 月 24 日向中国国家知识产权局提交的专利申请 202410658874.X、2024 年 09 月 05 日向中国国家知识产权局提交的专利申请 202411247213.4、2024 年 12 月 02 日向中国国家知识产权局提交的专利申请 202411758940.7 的优先权和权益，并通过参照将其全文并入此处。

技术领域

本发明属于医药领域，具体地，本发明涉及到一类作为 PDE4B 抑制剂的脒代杂环化合物及其应用。具体涉及式 I 所示化合物，或其互变异构体、立体异构体、水合物、溶剂化物、药学上可接受的盐或前药；该化合物具有较好的 PDE4B 抑制作用。

背景技术

PDE4 是一种环核苷酸磷酸二酯酶，在大多数细胞中都有丰富的表达，并且以微摩尔的 K_m 值水解 cAMP。PDE4 分子参与多种生理过程，包括脑功能、单核巨噬细胞活化、中性粒细胞浸润、血管平滑肌增殖和心肌收缩。据报道，PDE4 是各种炎症性疾病的靶点，如哮喘、慢性阻塞性肺疾病（COPD）和类风湿性关节炎。PDE4 由 PDE4A、PDE4B、PDE4C 和 PDE4D 四种亚型组成，分别位于 19p13.2、1p31、19p13.11 和 5q12 染色体上。PDE4 分子根据其分子大小以长、短和超短形式存在。PDE4 分子的 X 射线结构表明，活性中心可以分为三个子口袋：一个与 cAMP 的磷酸部分相互作用的二价金属口袋；两个与抑制剂形成氢键和疏水相互作用的 Q 口袋；以及一个溶剂化口袋（S 口袋）。PDE4 抑制剂通过多种相互作用占据活性位点，包括与保守的苯丙氨酸和异亮氨酸的疏水相互作用，以及与不变的谷氨酰胺的氢键作用。PDE4 催化结构域的高度保守性和结构同源性使得 PDE4 亚型选择性抑制剂的发现具有挑战性。

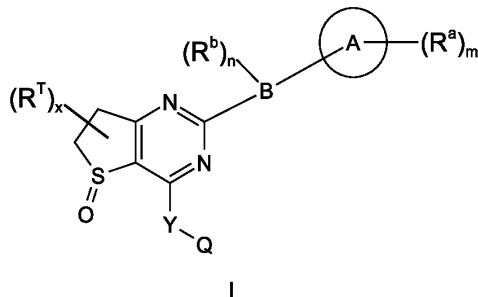
PDE4 抑制剂的临床研究受到副作用的限制，包括恶心和呕吐，这些副作用被认为是由抑制 PDE4D 亚型引起的。同样，副作用也限制了第二代 PDE4 抑制剂 cilomilast 和 roflumilast 的治疗指数。PDE4B 亚型的选择性抑制可能提供一种实现疗效的方法，同时可能减轻这些不良事件。

目前尚无 PDE4B 抑制剂抑制途径治疗包括纤维化在内的众多病症的药物上市。因此，开发新的可抑制 PDE4B 活性的化合物对于疾病的治疗具有积极意义。

发明内容

本发明的目的是提供一种新的化合物，用作 PDE4B 的抑制剂。

本发明第一方面，提供一种化合物，其为式 I 所示化合物或式 I 所示化合物的互变异构体、立体异构体、水合物、溶剂化物、药学上可接受的盐或前药：



其中，

环 A 为 5-10 元芳环或 5-10 元杂芳环；

各 R^T 分别独立地为 H、卤素、羟基、氨基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{3-6} 脒代环烷基、 C_{1-6}

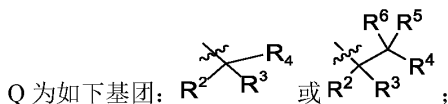
氘代烷基或 C₁₋₆ 氘代烷氧基, 所述 C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₃₋₈ 环烷基、C₃₋₆ 氘代环烷基、C₁₋₆ 氘代烷基和 C₁₋₆ 氘代烷氧基任选地被一个或多个下述取代基取代: 卤素、羟基、氨基、硝基、氰基或羰基, 当所述取代基为多个时, 取代基相同或不同;

B 为 3-10 元杂环烷基、3-10 元杂环烯基或 3-10 元环烷基;

R^a 和 R^b 各自独立地为 H、氘、卤素、羟基、氨基、硝基、氰基、羰基、氧代、羧基、C₁₋₆ 烷基、C₃₋₈ 环烷基、C₁₋₆ 氘代烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₁₋₆ 卤代烷基、C₃₋₈ 卤代环烷基、C₁₋₆ 烷基羟基、C₁₋₆ 烷基羰基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 卤代烷氧基、C₁₋₆ 氘代烷氧基、3~10 元杂环烷基; 所述 C₁₋₆ 烷基、C₃₋₈ 环烷基、C₁₋₆ 氘代烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₁₋₆ 卤代烷基、C₃₋₈ 卤代环烷基、C₁₋₆ 烷基羟基、C₁₋₆ 烷基羰基、C₁₋₆ 烷氧基和 C₁₋₆ 卤代烷氧基任选地被一个或多个 R^c 取代; 所述 R^c 为下列的取代基: 氘、卤素、羟基、氨基、硝基、氰基、羰基、氧代、羧基、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 氘代烷基、C₂₋₆ 炔基、C₁₋₆ 卤代烷基、C₁₋₆ 烷基羟基、C₁₋₆ 烷基羰基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 卤代烷氧基; 当取代基 R^c 为多个时, 所述 R^c 相同或不同;

Y 为 NR¹、O、S 或 C(R¹)₂;

各 R¹ 独立地为 H、氘、C₁₋₁₀ 烷基、C₂₋₆ 烯基, 所述 C₁₋₁₀ 烷基和 C₂₋₆ 烯基任选地被一个或多个 R^d 取代; 所述 R^d 为下列的取代基: 氘、卤素、C₁₋₃ 卤代烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 卤代烷氧基、-COO-C₁₋₆ 烷基、-C(O)NR^fR^f、5-8 元芳环、-het¹、单环或双环-C₅₋₈ 环烷基; 其中, 所述 R^f 为氢、C₁₋₆ 烷基; 所述 het¹ 表示 5-8 元单环或双环的、饱和或不饱和的杂环, 其含有 1、2、3 或 4 个彼此独立地选自 N、S 和 O 的杂原子;



R² 和 R³ 对、R⁵ 和 R⁶ 对中的每一对可以独立地与它们各自附接的碳原子形成饱和的或部分饱和的 3 元、4 元、5 元、6 元单环; 其中所述 3 元、4 元、5 元、6 元单环含有 0、1、2 或 3 个杂原子, 所述杂原子为 N、O 或 S, 并且进一步地, 其中所述 3 元、4 元、5 元、6 元单环被 g 个 R²³ 取代, 所述 R²³ 为下列的至少之一: H、氘、卤素、羟基、氨基、氰基、羰基、氧代、羧基、C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₁₋₆ 氘代烷基、C₁₋₆ 卤代烷基、C₁₋₆ 烷基羟基、C₁₋₆ 烷基羰基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 氘代烷氧基、C₁₋₆ 卤代烷氧基、-COO-C₁₋₆ 烷基、-C(O)NR^fR^f; 其中, 所述 R^f 为氢、C₁₋₆ 烷基;

或者, R⁵ 和 R⁶ 各自独立地为 H、氘、卤素、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 氘代烷基、C₂₋₆ 烯基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 氘代烷氧基, 所述 C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 氘代烷基、C₂₋₆ 烯基、C₁₋₆ 烷氧基和 C₁₋₆ 氘代烷氧基任选地被一个或多个 R^d 取代; 所述 R^d 为下列的取代基: 氘、卤素、C₁₋₃ 卤代烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 卤代烷氧基、-COO-C₁₋₆ 烷基、-C(O)NR^fR^f、-OC(O)NR^fR^f、5-8 元芳环、-het²、单环或双环-C₅₋₈ 环烷基; 其中, 所述 R^f 为氢、C₁₋₆ 烷基; 所述 het² 表示 5-8 元单环或双环的、饱和或不饱和的杂环, 其含有 1、2、3 或 4 个彼此独立地选自 N、S 和 O 的杂原子;

R⁴ 为 H、氘、卤素、羟基、氨基、硝基、氰基、羰基、氧代、羧基、C₁₋₆ 烷基、C₃₋₈ 环烷基、C₁₋₆ 氘代烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₁₋₆ 卤代烷基、C₃₋₈ 卤代环烷基、C₁₋₆ 烷基羟基、C₁₋₆ 烷基羰基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 卤代烷氧基、C₁₋₆ 氘代烷氧基、3~10 元杂环烷基; 所述 C₁₋₆ 烷基、C₃₋₈ 环烷基、C₁₋₆ 氘代烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₁₋₆ 卤代烷基、C₃₋₈ 卤代环烷基、C₁₋₆ 烷基羟基、C₁₋₆ 烷基羰基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 氘代烷氧基、C₁₋₆ 卤代烷氧基、3~10 元杂环烷基任选地被一个或多个 R^s 取代; 所述 R^s 为下列至少之一的取代基: 氘、卤素、羟基、氨基、硝基、氰基、羰基、氧代、羧基、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 氘代烷基、C₂₋₆ 炔基、C₁₋₆ 卤代烷基、C₁₋₆ 烷基羟基、C₁₋₆ 烷基羰基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 卤代烷氧基; 当取代基 R^s 为多个时, 所述 R^s 相同或不同;

x 为 1、2、3 或 4;

m、n 分别为 1、2、3、4、5、6、7 或 8;

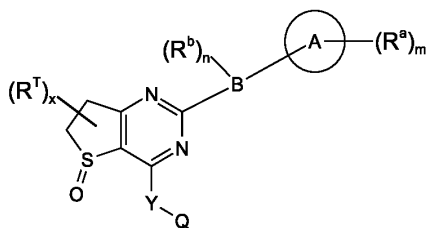
g 为 1、2、3、4、5、6、7 或 8;

其中, 式 I 所示化合物需满足如下条件:

至少有一个 R^T、R^a、R^b、R¹、R²、R³、R²³、R⁴、R⁵ 或 R⁶ 为氘、C₁₋₆ 氘代烷基或 C₁₋₆ 氘代烷氧基。

根据本发明的实施例, 本发明公开了一种化合物, 其为式 I 所示化合物或式 I 所示化合物的互变异构体、立体异构体、水合物、溶剂化物、药学上可接受的盐或前药;

3



I

其中,

环 A 为 5-10 元芳环或 5-10 元杂芳环;

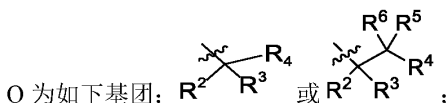
各 R^T 分别独立地为 H、卤素、羟基、氘、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{3-6} 氘代环烷基、 C_{1-6} 氘代烷基或 C_{1-6} 氘代烷氧基;

B 为 3-10 元杂环烷基、3-10 元杂环烯基或 3-10 元环烷基;

R^a 和 R^b 各自独立地为 H、氘、卤素、羟基、氨基、硝基、氰基、羰基、氧代、羧基、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-8} 环烷基、 C_{1-6} 氘代烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{3-8} 卤代环烷基、 C_{1-6} 烷基羟基、 C_{1-6} 烷基羰基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 卤代烷氧基、 C_{1-6} 氘代烷氧基、3~10 元杂环烷基; 所述 C_{1-6} 烷基、 C_{3-8} 环烷基、 C_{1-6} 氘代烷基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{3-8} 卤代环烷基、 C_{1-6} 烷基羟基、 C_{1-6} 烷基羰基、 C_{1-6} 烷氧基和 C_{1-6} 卤代烷氧基任选地被一个或多个 R^c 取代; 所述 R^c 为下列的取代基: 氘、卤素、羟基、氨基、硝基、氰基、羰基、氧代、羧基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 氘代烷基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 烷基羟基、 C_{1-6} 烷基羰基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 卤代烷氧基; 当取代基 R^c 为多个时, 所述 R^c 相同或不同;

Y 为 NR^1 、O、S 或 $C(R^1)_2$;

各 R^1 独立地为 H、氘、 C_{1-10} 烷基、 C_{2-6} 烯基, 所述 C_{1-10} 烷基、 C_{2-6} 烯基任选地被一个或多个 R^d 取代; 所述 R^d 为下列的取代基: 氘、卤素、 C_{1-3} 氟代烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 卤代烷氧基、 $-COO-C_{1-6}$ 烷基、 $-C(O)NR^fR^f$ 、5-8 元芳环、-het¹、单环-或双环- C_{5-8} 环烷基; 其中, 所述 R^f 为氢、 C_{1-6} 烷基; 所述 het¹ 表示 5-8 元单环或双环的、饱和或不饱和的杂环, 其含有 1、2、3 或 4 个彼此独立地选自 N、S 和 O 中的杂原子;



Q 为如下基团: $R^2R^3R^4R^5$ 或 $R^2R^3R^4R^5$;

R^2 和 R^3 对、 R^5 和 R^6 对中的每一对可以独立地与它们各自附接的碳原子以形成饱和的或部分饱和的 3 元、4 元、5 元、6 元单环; 其中所述 3 元、4 元、5 元、6 元单环含有 0、1、2 或 3 个 N 原子和 0、1 或 2 个为 O 或 S 的原子, 并且进一步地, 其中所述 3 元、4 元、5 元、6 元单环被 g 个 R^{23} 取代, 所述 R^{23} 为下列的至少之一: H、氘、卤素、羟基、氨基、氰基、羰基、氧代、羧基、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 氘代烷基、 C_{1-4} 卤代烷基、 C_{1-6} 烷基羟基、 C_{1-6} 烷基羰基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 氘代烷氧基、 C_{1-6} 卤代烷氧基、 $-COO-C_{1-6}$ 烷基、 $-C(O)NR^fR^f$; 其中, 所述 R^f 为氢、 C_{1-6} 烷基;

或者, R^5 和 R^6 各自独立地为 H、氘、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 氘代烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 氘代烷氧基, 所述 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基任选地被一个或多个 R^d 取代; 所述 R^d 为下列的取代基: 氘、卤素、 C_{1-3} 氟代烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 卤代烷氧基、 $-COO-C_{1-6}$ 烷基、 $-C(O)NR^fR^f$ 、5-8 元芳环、-het²、单-或双环- C_{5-8} 环烷基; 其中, 所述 R^f 为氢、 C_{1-6} 烷基; 所述 het² 表示 5-8 元单环或双环的、饱和或不饱和的杂环, 其含有 1、2、3 或 4 个彼此独立地选自 N、S 和 O 的杂原子;

R^4 为 H、氘、卤素、羟基、氨基、硝基、氰基、羰基、氧代、羧基、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-8} 环烷基、 C_{1-6} 氘代烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{3-8} 卤代环烷基、 C_{1-6} 烷基羟基、 C_{1-6} 烷基羰基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 卤代烷氧基、 C_{1-6} 氘代烷氧基、3~10 元杂环烷基; 所述 C_{1-6} 烷基、 C_{3-8} 环烷基、 C_{1-6} 氘代烷基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{3-8} 卤代环烷基、 C_{1-6} 烷基羟基、 C_{1-6} 烷基羰基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 氘代烷氧基、 C_{1-6} 卤代烷氧基、3~10 元杂环烷基任选地被一个或多个 R^s 取代; 所述 R^s 为下列至少之一的取代基: 氘、卤素、羟基、氨基、硝基、氰基、羰基、氧代、羧基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 氘代烷基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 烷基羟基、 C_{1-6} 烷基羰基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 卤代烷氧基; 当取代基 R^s 为多个时, 所述 R^s 相同或不同;

x 为 1、2、3 或 4;

m、n 分别为 1、2、3、4、5、6、7 或 8;

g 为 1、2、3、4、5、6、7 或 8;

其中, 式 I 所示化合物需满足如下条件:

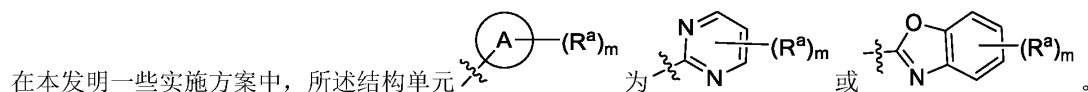
至少有一个 R^T 、 R^a 、 R^b 、 R^1 、 R^{23} 、 R^4 、 R^5 或 R^6 为氘、 C_{1-6} 氘代烷基或 C_{1-6} 氘代烷氧基。

在本发明一些实施方案中，所述环 A 选自 5-9 元杂芳环。

在本发明一些实施方案中，所述杂芳环具有 1 或 2 个杂原子。

在本发明一些实施方案中，所述杂原子选自 N 或 O。

在本发明一些实施方案中，所述环 A 为吡啶环、嘧啶环、吡嗪环、哒嗪环或苯并噁唑基。



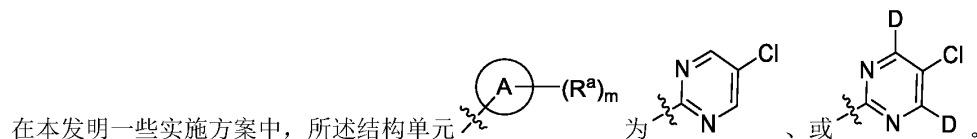
在本发明一些实施方案中，所述 R^a 为 H、氘、F、Cl、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 氘代烷基或 C_{1-3} 卤代烷基。

在本发明一些实施方案中，所述 R^a 为 H、氘、F、Cl、 C_{1-3} 氘代烷基或被卤素取代的 C_{1-3} 烷基。

在本发明一些实施方案中，所述 R^a 为 H、氘、F、Cl、 CH_3 、 CD_3 或被卤素取代的 CH_3 。

在本发明一些实施方案中，所述 R^a 为 H、氘、F、Cl、 CH_3 、 CD_3 或被 F 取代的 CH_3 。

在本发明一些实施方案中，所述 R^a 为 H、氘、 CD_3 、F、Cl 或 CHF_2 。



在本发明一些实施方案中，所述 Y 为 NR^1 或 CHR^1 时， R^1 选自 H、氘、或 C_{1-6} 烷基。

在本发明一些实施方案中，所述 Y 为 NR^1 或 CHR^1 时， R^1 选自 H 或 C_{1-6} 烷基。

在本发明一些实施方案中，所述 Y 为 $-NH-$ 。

在本发明一些实施方案中，所述 B 选自 3-10 元杂环烷基、或 3-10 元杂环烯基。

在本发明一些实施方案中，所述 B 为 3-10 元杂环烷基。

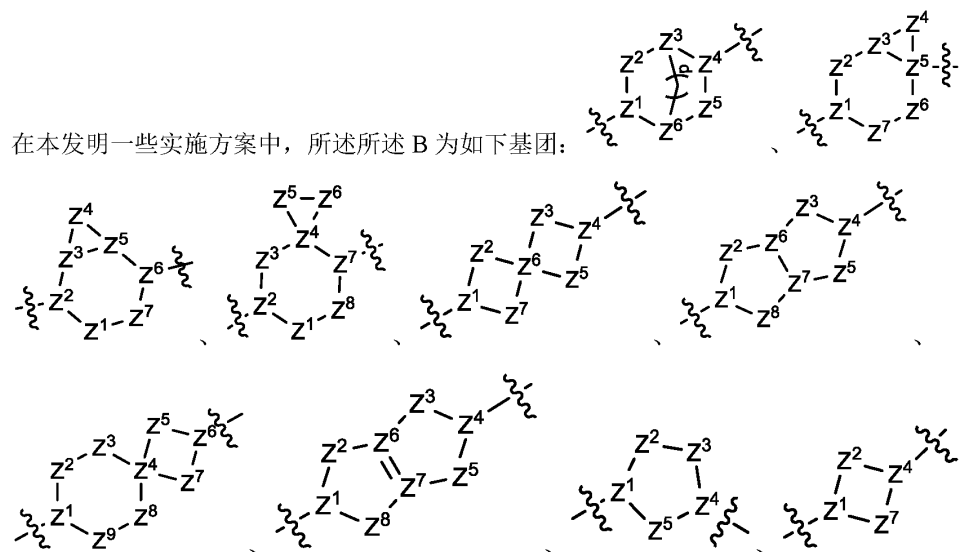
在本发明一些实施方案中，所述 3-10 元杂环烷基为单环的、稠和二环的、桥环或螺环的二环的。

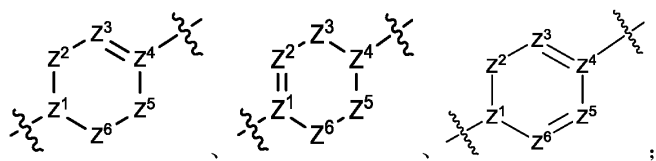
在本发明一些实施方案中，所述 3-10 元杂环烷基进一步具有 1 至 3 个选自 N、O、S 的杂原子。

在本发明一些实施方案中，所述 B 为 3-10 元杂环烯基。

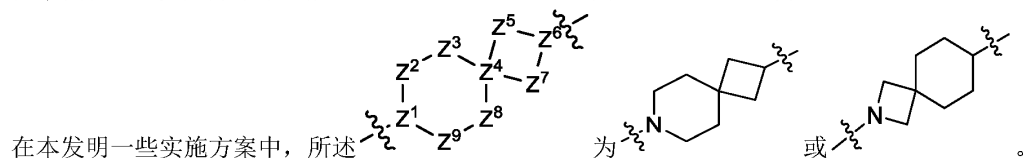
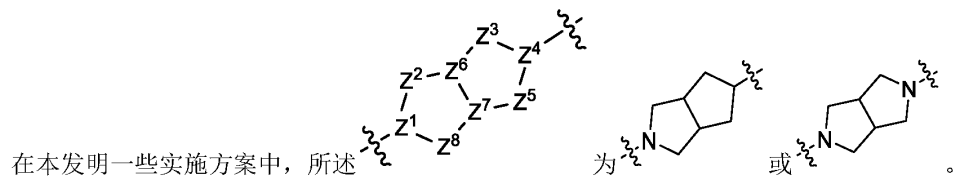
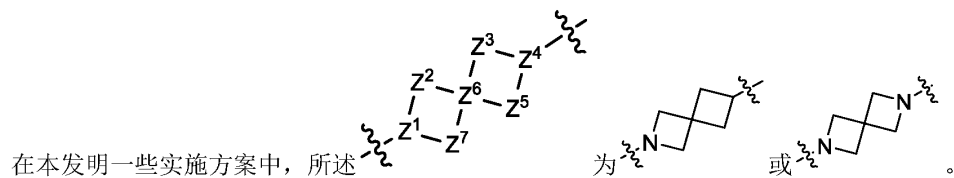
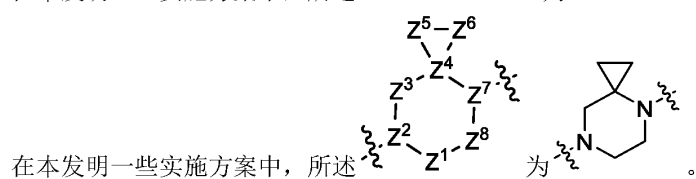
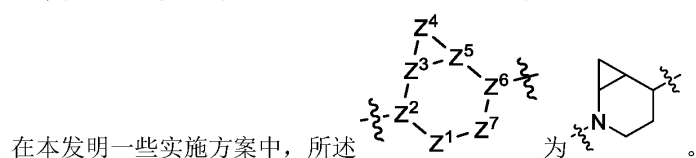
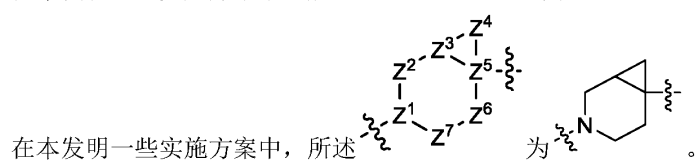
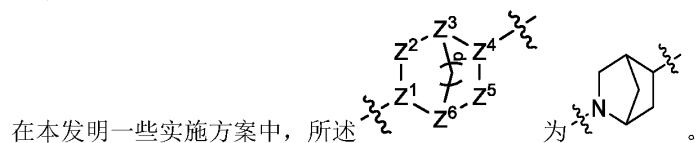
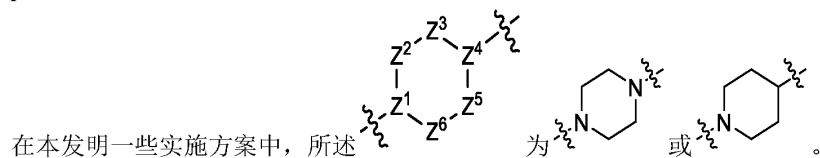
在本发明一些实施方案中，所述 3-10 元杂环烯基选自单环的或稠和二环的。

在本发明一些实施方案中，所述所述 3-10 元杂环烯基进一步具有 1 至 3 个选自 N、O、S 的杂原子。

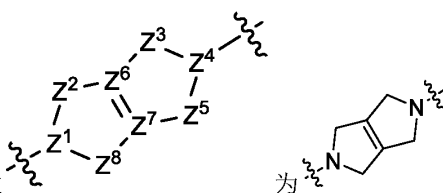




Z^1 、 Z^2 、 Z^3 、 Z^4 、 Z^5 、 Z^6 、 Z^7 、 Z^8 和 Z^9 各自独立地为 N、NH、 CH_2 、CH、C、-NH- CH_2 -或- CH_2 - CH_2 -；
p 为 0、1 或 2。

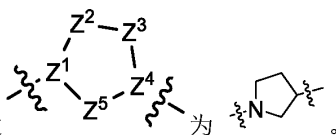


6



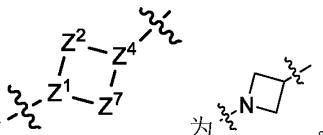
在本发明一些实施方案中，所述

为



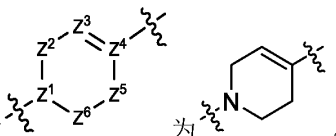
在本发明一些实施方案中，所述

为



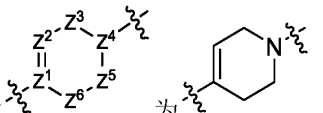
在本发明一些实施方案中，所述

为



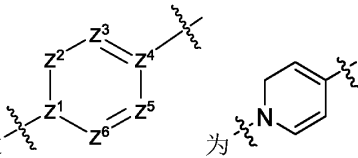
在本发明一些实施方案中，所述

为



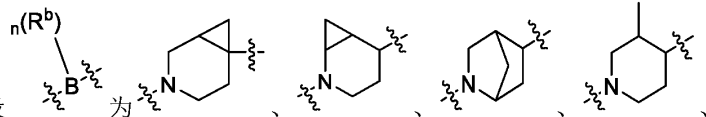
在本发明一些实施方案中，所述

为



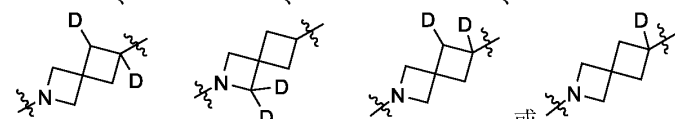
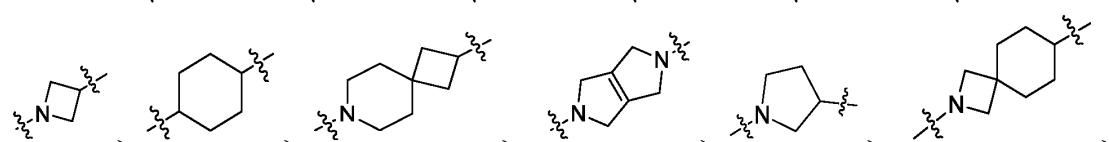
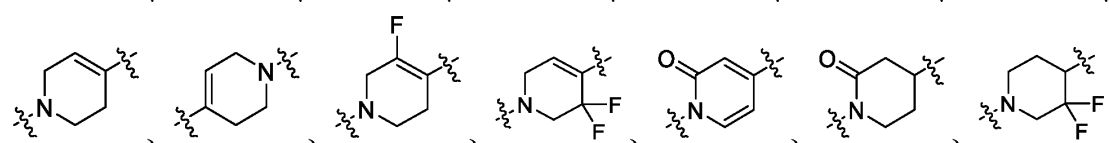
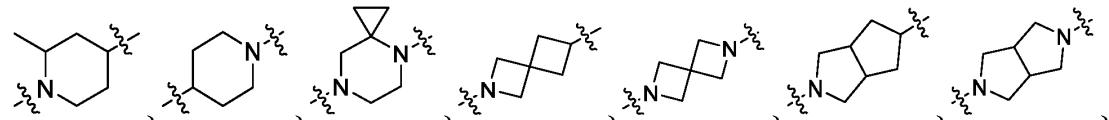
在本发明一些实施方案中，所述

为

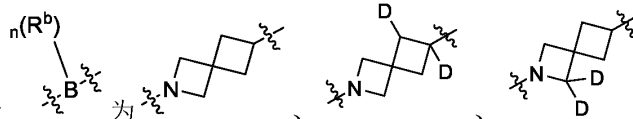


在本发明一些实施方案中，所述片段

为

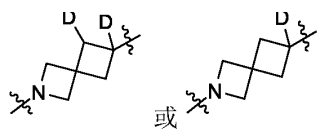


或



在本发明一些实施方案中，所述片段

为



在本发明一些实施方案中，所述各 R^b 分别独立地为 H、氘、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 氘代烷基、卤素、 C_{3-8} 环烷基或氧代。

在本发明一些实施方案中，所述各 R^b 分别独立地为 H、氘、甲基、F、 C_{1-3} 氘代烷基、环乙基或氧代。

在本发明一些实施方案中，所述各 R^b 分别独立地为 H、氘、甲基、F、环乙基或氧代。

在本发明一些实施方案中，所述各 R^b 分别独立地为 H 或氘。

在本发明一些实施方案中，所述 R^c 为 0、1、2 或 3 个。

在本发明一些实施方案中，所述各 R^c 分别独立地为氘、卤素、氧代、 C_{1-6} 氘代烷基、 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 卤代烷基。

在本发明一些实施方案中，所述 R^d 为 0、1、2 或 3 个。

在本发明一些实施方案中，所述各 R^d 分别独立地为氘、卤素、羟基、氰基、 C_{1-6} 氘代烷基、 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 卤代烷基。

在本发明一些实施方案中，所述各 R^d 分别独立地为氘、卤素、氧代、 C_{1-3} 氘代烷基、 C_{1-3} 烷基或 C_{1-3} 卤代烷基。

在本发明一些实施方案中，所述各 R^T 分别独立地为 H、氘、 C_{1-3} 氘代烷基或 C_{1-3} 氘代烷氧基。

在本发明一些实施方案中，所述各 R^T 分别独立地为 H 或氘。

在本发明一些实施方案中，所述各 R^4 分别独立地为 H、氘、卤素、羟基、氨基、硝基、氰基、羧基、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-8} 环烷基、 C_{1-6} 氘代烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{3-8} 卤代环烷基、 C_{1-6} 烷基羰基、 C_{1-6} 烷基羰基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 卤代烷氧基、 C_{1-6} 氘代烷氧基、3~10 元杂环烷基；所述 C_{1-6} 烷基、 C_{3-8} 环烷基、 C_{1-6} 氘代烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{3-8} 卤代环烷基、 C_{1-6} 烷基羰基、 C_{1-6} 烷基羰基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 卤代烷氧基、 C_{1-6} 氘代烷氧基、3~10 元杂环烷基任选地被一个或多个 R^s 取代；所述 R^s 为下列至少之一的取代基：氘、卤素、羟基、氨基、硝基、氰基、羰基、氧代、羧基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 氘代烷基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 烷基羰基、 C_{1-6} 烷基羰基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 卤代烷氧基；当取代基 R^s 为多个时，所述 R^s 相同或不同。

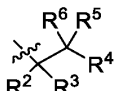
在本发明一些实施方案中，所述各 R^4 分别独立地为 H、氘、羟基、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-8} 环烷基、 C_{1-6} 氘代烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{3-8} 卤代环烷基、 C_{1-6} 烷基羰基。

在本发明一些实施方案中，所述各 R^4 分别独立地为 H、氘或羟基。

在本发明一些实施方案中，所述 R^5 和 R^6 各自独立地为 H、氘、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 氘代烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 氘代烷氧基，所述 C_{1-6} 烷基、和 C_{2-6} 烯基任选地被一个或多个 R^d 取代；所述 R^d 为下列的取代基：氘、卤素、 C_{1-3} 氘代烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 卤代烷氧基、 $-COO-C_{1-6}$ 烷基。

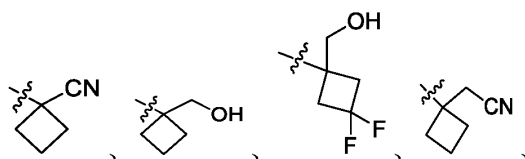
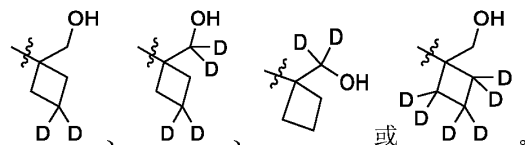
在本发明一些实施方案中，所述 R^5 和 R^6 各自独立地为 H、氘、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 氘代烷基。

在本发明一些实施方案中，所述 R^5 和 R^6 各自独立地为 H 或氘。

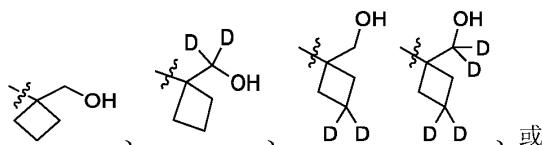


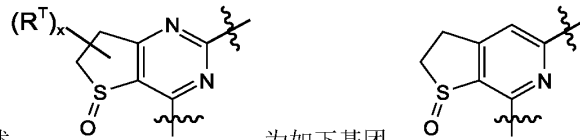
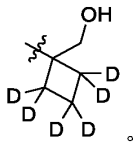
在本发明一些实施方案中，所述 Q 为 $R^2 R^3$ ， R^4 为羟基。

在本发明一些实施方案中，所述 Q 为如下基团：



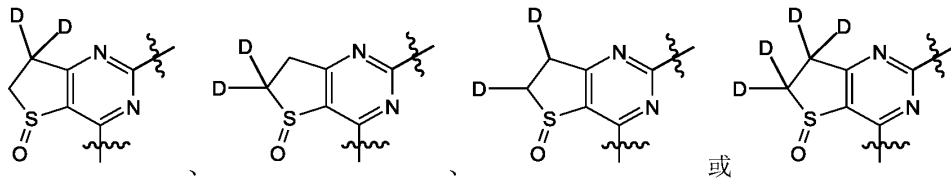
在本发明一些实施方案中，所述 Q 为如下基团：



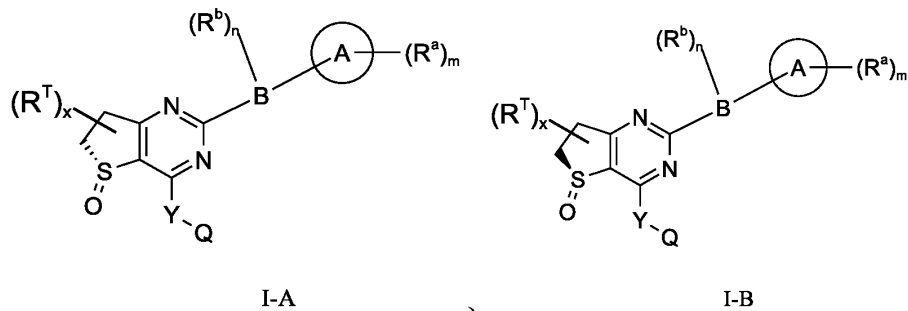


在本发明一些实施方案中，所述

为如下基团:

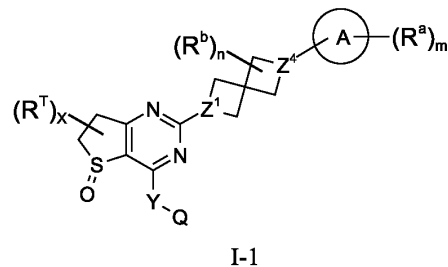


在本发明一些实施方案中，所述化合物具有式 I-A 或式 I-B 所示结构：



其中，环 A、B、 R^a 、 R^b 、 R^T 、Y、Q、m、n 和 x 的定义如本发明所定义。

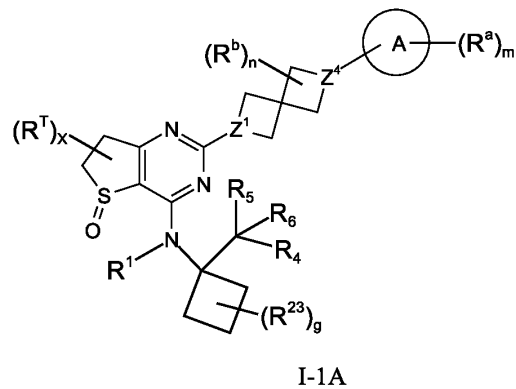
在本发明一些实施方案中,所述化合物具有式 I-1 所示结构:



其中, Z^1 、 Z^4 分别独立的为 CH 或 N;

环 A 、 R^a 、 R^b 、 R^T 、 Y 、 Q 、 m 、 n 和 x 的定义如本发明所定义。

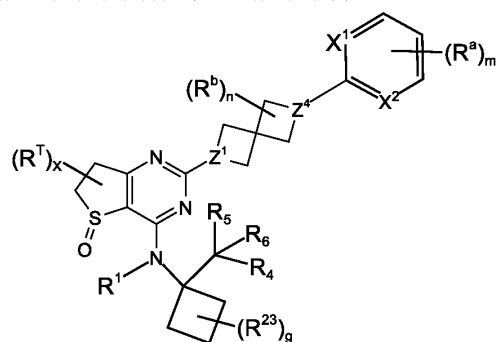
在本发明一些实施方案中，所述化合物具有式 I-1A 所示结构：



其中, Z^1 、 Z^2 分别独立的为 CH 或 N;

环 A、 R^a 、 R^b 、 R^T 、 R^1 、 R^{23} 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 m 、 n 和 x 的定义如本发明所定义。

在本发明一些实施方案中, 所述化合物具有式 I-1B 所示结构:



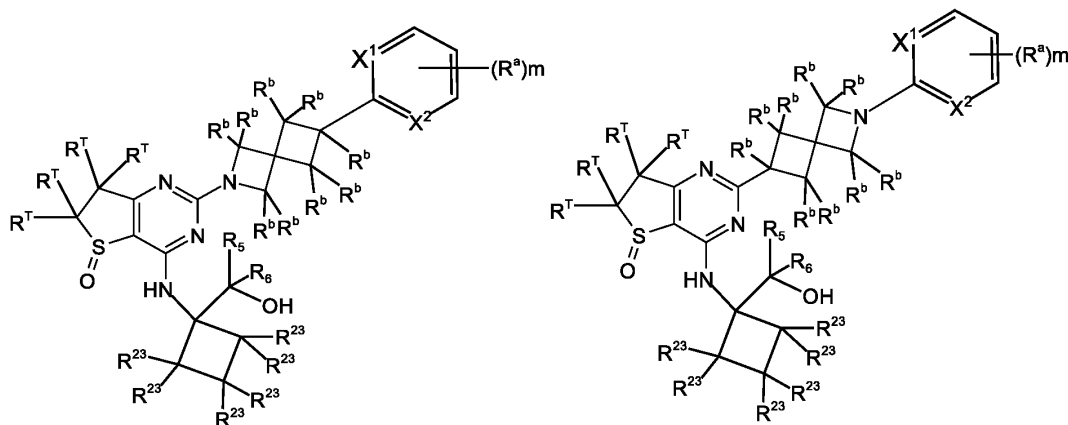
I-1B

其中, X^1 、 X^2 分别独立的为 CH 或 N; Z^1 和 Z^2 各自独立地为 N 或 CH;

R^a 、 R^b 、 R^T 、 R^1 、 R^{23} 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 m 、 n 、 g 和 x 的定义如本发明所定义。

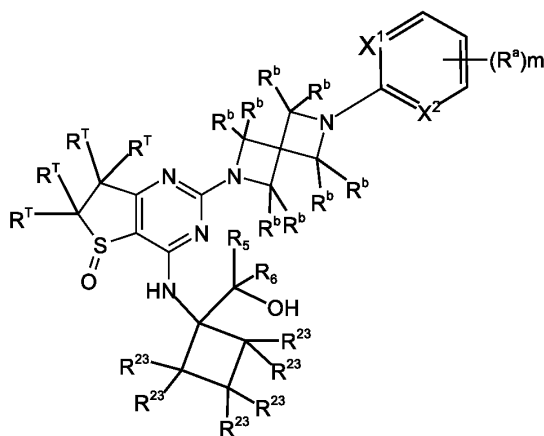
在本发明一些实施方案中, 式 I-1、式 I-1A 和式 I-1B 所示结构中, Z^1 为 N、 Z^2 为 CH。

在本发明一些实施方案中, 所述化合物具有式 I-1B1、I-1B2 或 I-1B3 所示结构:



I-1B1

I-1B2



I-1B3

其中, X^1 、 X^2 分别独立的为 CH 或 N;

各 R^a 分别独立地为 H、卤素、羟基、氘、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 氘代烷基或 C_{1-6} 氘代烷氧基;

各 R^T 分别独立地为 H、卤素、羟基、氘、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 氘代烷基或 C_{1-6} 氘代烷氧基;

10

各 R²³ 分别独立地为 H、卤素、羟基、氘、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 氘代烷基或 C₁₋₆ 氘代烷氧基；

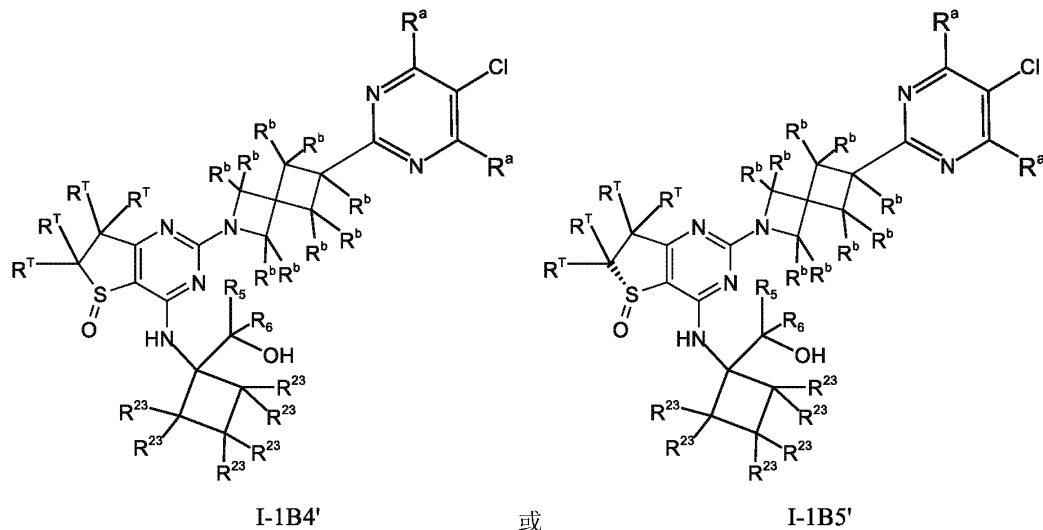
R⁵和R⁶分别独立地为H、氘、卤素、C₁₋₆烷基、C₁₋₆氘代烷基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆氘代烷氧基；

各 R^b 分别独立地为 H、卤素、羟基、氘、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 氘代烷基或 C₁₋₆ 氘代烷氧基；

其中，至少有一个 R^T 、 R^a 、 R^b 、 R^{23} 、 R^5 或 R^6 为氘、 C_{1-6} 氘代烷基或 C_{1-6} 氘代烷氧基。

在本发明一些实施方案中，式 I-1B、I-1B1、I-1B2、I-1B3 所示结构中，X¹ 和 X² 均为 N。

在本发明一些实施方案中,所述化合物具有式 I-1B4'或 I-1B5'所示结构:



各 R^a 分别独立地为 H、卤素、羟基、氘、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 氘代烷基或 C₁₋₆ 氘代烷氧基；

各 R^T 分别独立地为 H、卤素、羟基、氘、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 氘代烷基或 C₁₋₆ 氘代烷氧基；

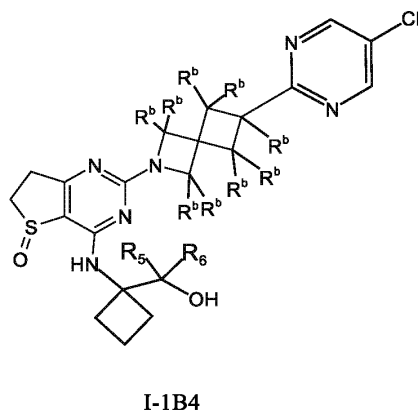
各 R²³ 分别独立地为 H、卤素、羟基、氘、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 氘代烷基或 C₁₋₆ 氘代烷氧基；

R⁵和R⁶分别独立地为H、氘、卤素、C₁₋₆烷基、C₁₋₆氘代烷基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆氘代烷氧基；

各 R^b 分别独立地为 H、卤素、羟基、氘、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 氘代烷基或 C₁₋₆ 氘代烷氧基；

其中, 至少有一个 R^T 、 R^a 、 R^b 、 R^{23} 、 R^5 或 R^6 为氘、 C_{1-6} 氘代烷基或 C_{1-6} 氘代烷氧基。

在本发明一些实施方案中，所述化合物具有式 I-1B4 所示结构：

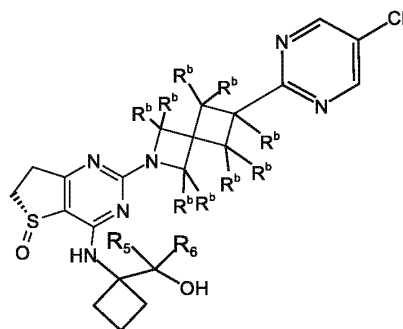


R⁵和R⁶分别独立地为H、氘、卤素、C₁₋₆烷基、C₁₋₆氘代烷基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆氘代烷氧基；

各 R^b 分别独立地为 H、卤素、羟基、氘、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 氘代烷基或 C₁₋₆ 氘代烷氧基；

其中, 至少有一个 R^b 、 R^5 和 R^6 为氢、 C_{1-6} 氟代烷基或 C_{1-6} 氟代烷氧基。

在本发明一些实施方案中，所述化合物具有式 I-1B5 所示结构：



I-1B5

其中, R^5 和 R^6 分别独立地为 H、氘、卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 氘代烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 氘代烷氧基;

各 R^b 分别独立地为 H、卤素、羟基、氘、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 氘代烷基或 C_{1-6} 氘代烷氧基;

其中, 至少有一个 R^b 、 R^5 和 R^6 为氘、 C_{1-6} 氘代烷基或 C_{1-6} 氘代烷氧基。

在本发明一些实施方案中, 所述各 R^T 分别独立地为 H 或氘。

在本发明一些实施方案中, 所述各 R^T 中至少有一个为氘, 其余的 R^T 均为 H。

在本发明一些实施方案中, 所述各 R^{23} 分别独立地为 H 或氘。

在本发明一些实施方案中, 所述各 R^{23} 中至少有一个为氘, 其余的 R^{23} 均为 H。

在本发明一些实施方案中, 所述 R^5 和 R^6 分别独立地为 H 或氘。

在本发明一些实施方案中, R^5 和 R^6 至少有一个为氘, 另一个为 H 或氘。

在本发明一些实施方案中, 所述 R^5 为 H。

在本发明一些实施方案中, 所述 R^5 为氘。

在本发明一些实施方案中, 所述 R^6 为 H。

在本发明一些实施方案中, 所述 R^6 为氘。

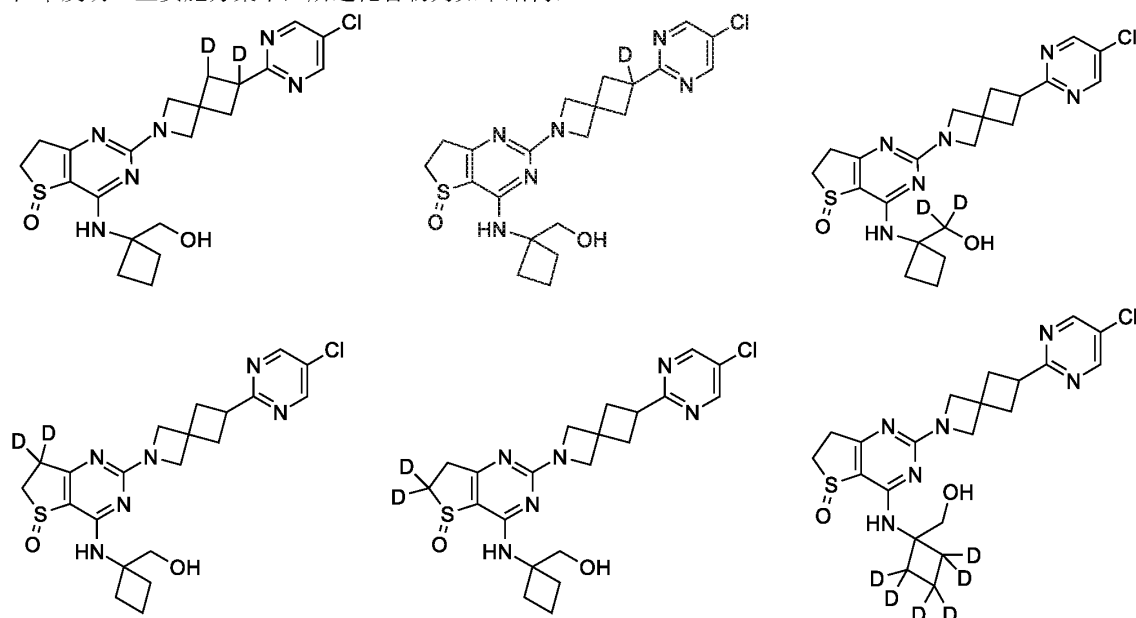
在本发明一些实施方案中, 所述各 R^b 分别独立地为 H 或氘。

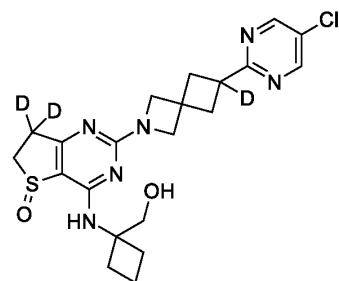
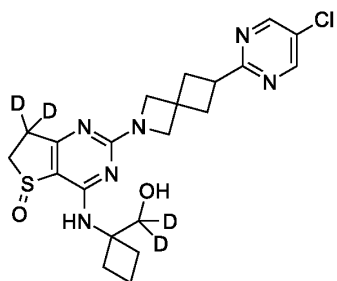
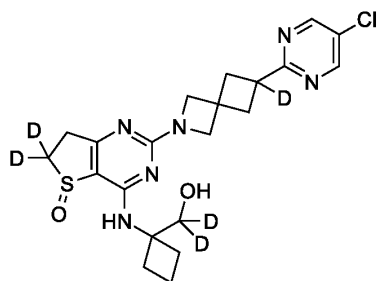
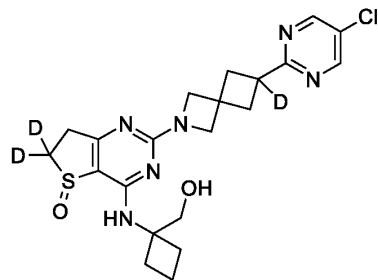
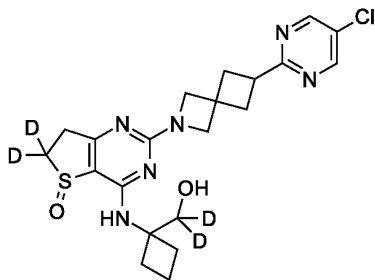
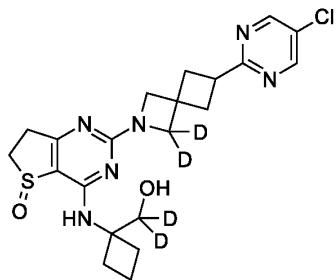
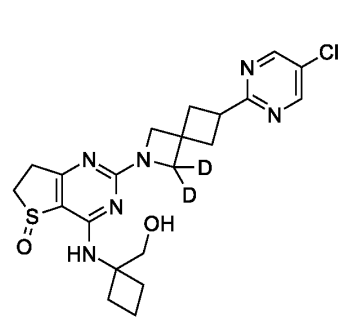
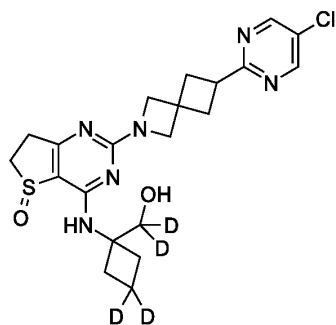
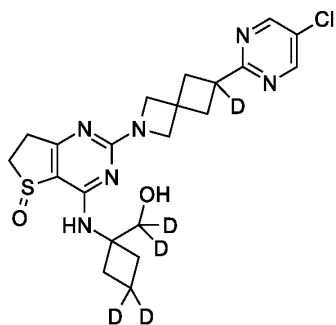
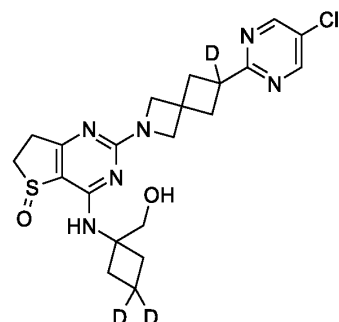
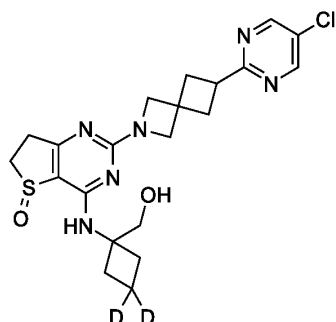
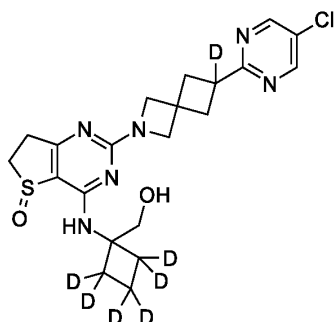
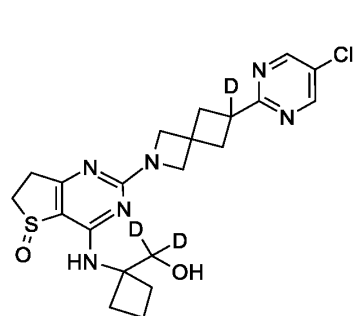
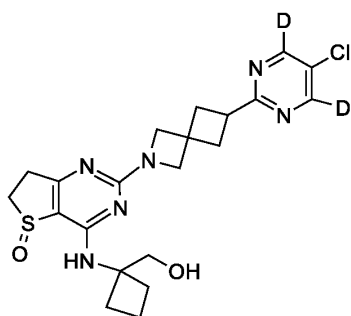
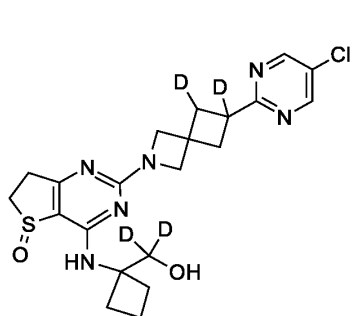
在本发明一些实施方案中, 所述各 R^b 中至少有一个为氘, 其余的 R^b 均为 H。

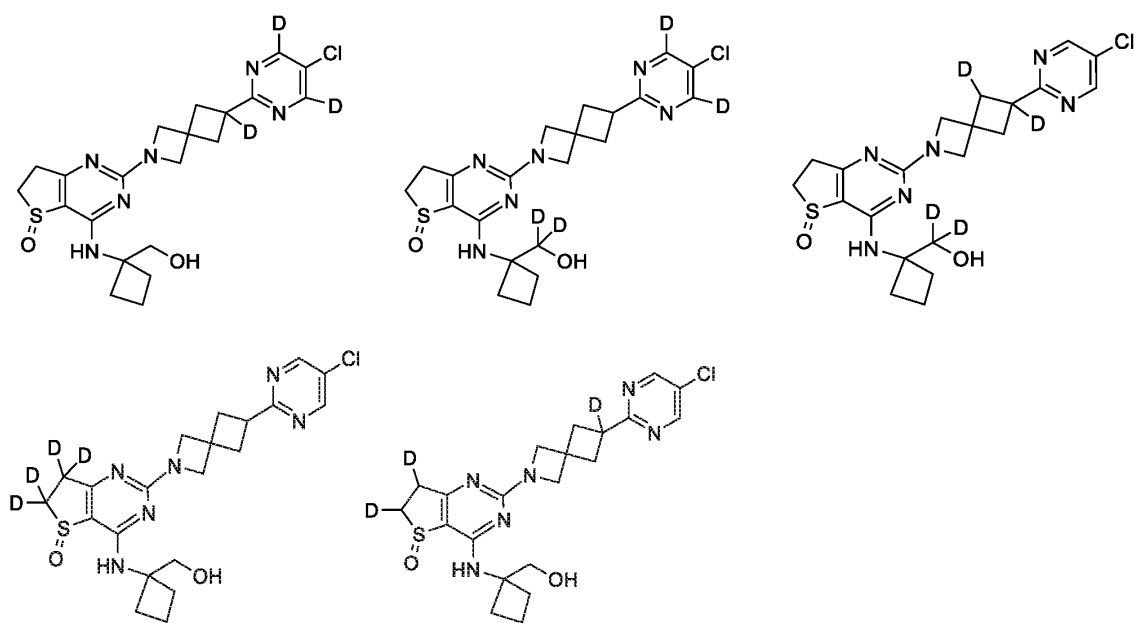
在本发明一些实施方案中, 所述各 R^a 分别独立地为 H、氘、Cl 或 F。

在本发明一些实施方案中, 所述各 R^a 中至少有一个为氘, 其余的 R^a 均为 H、Cl 或 F。

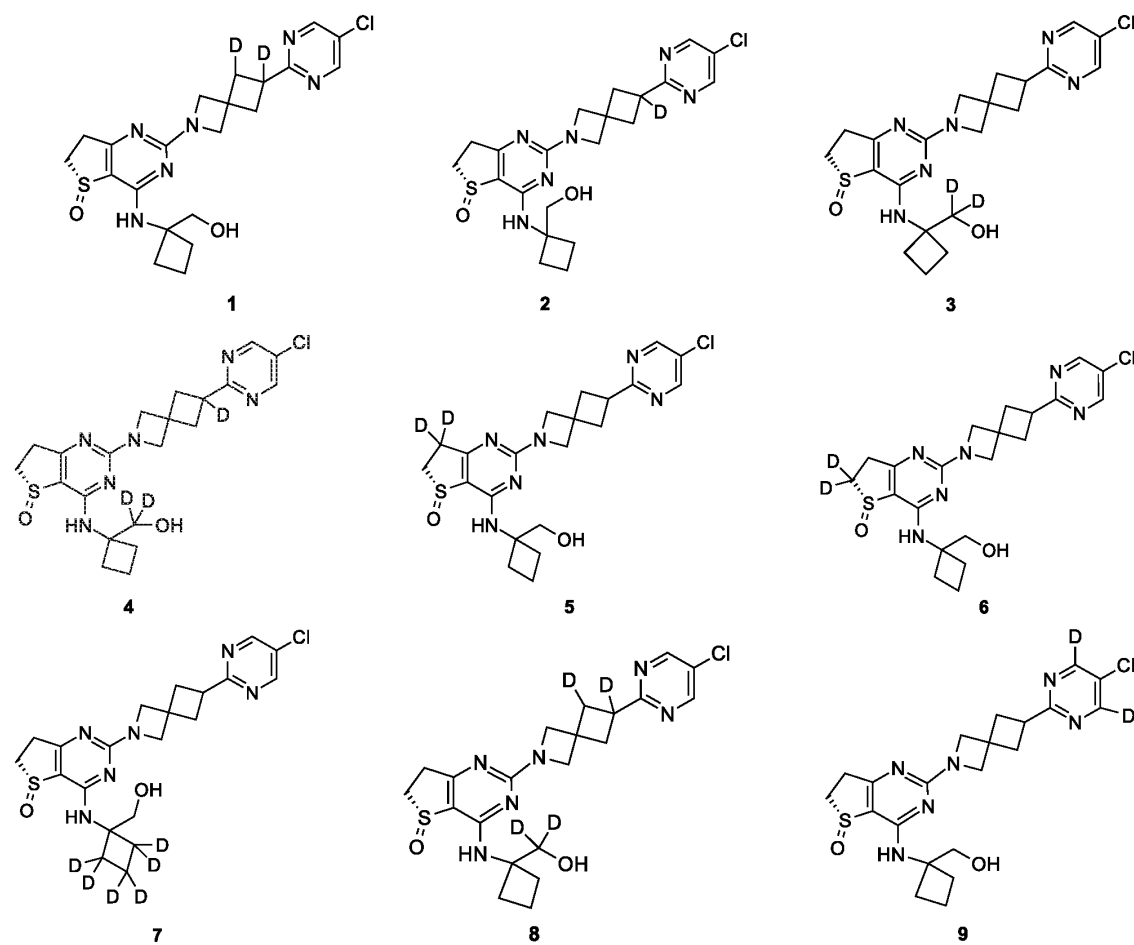
在本发明一些实施方案中, 所述化合物为如下结构:

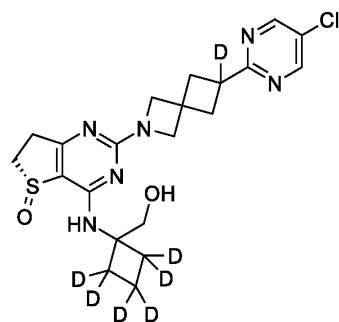




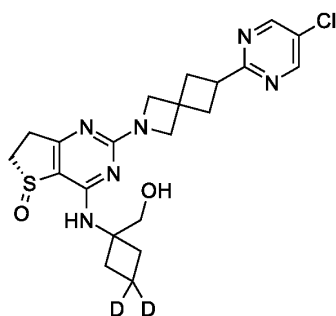


在本发明一些实施方案中，所述化合物为如下结构：

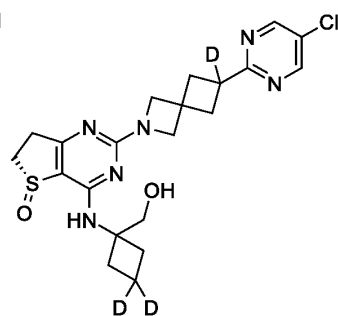




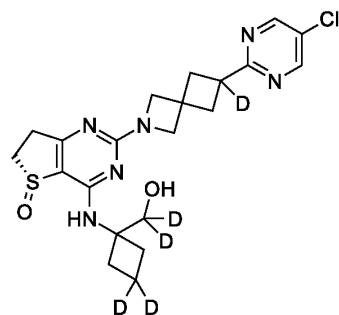
10



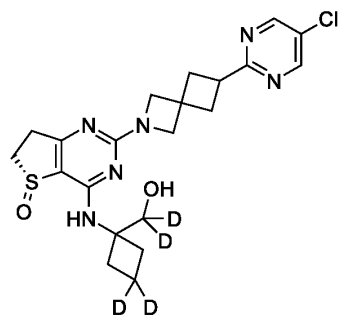
11



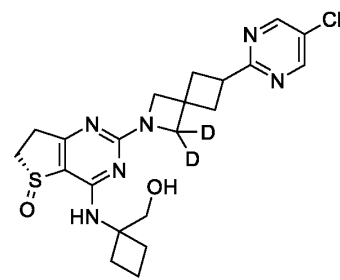
12



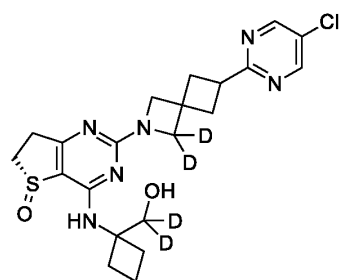
13



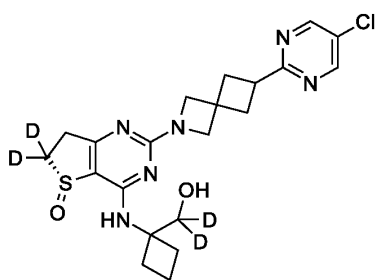
14



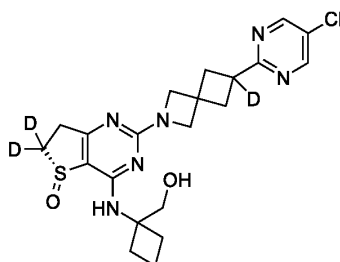
15



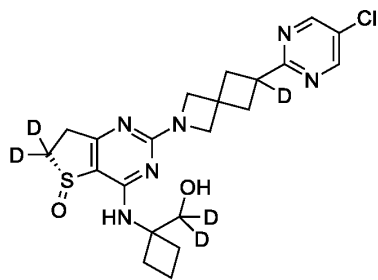
16



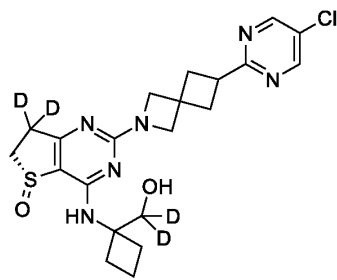
17



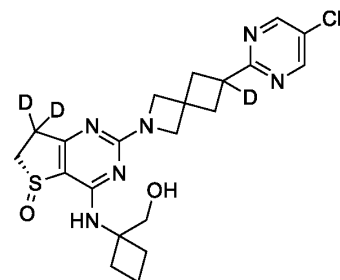
18



19

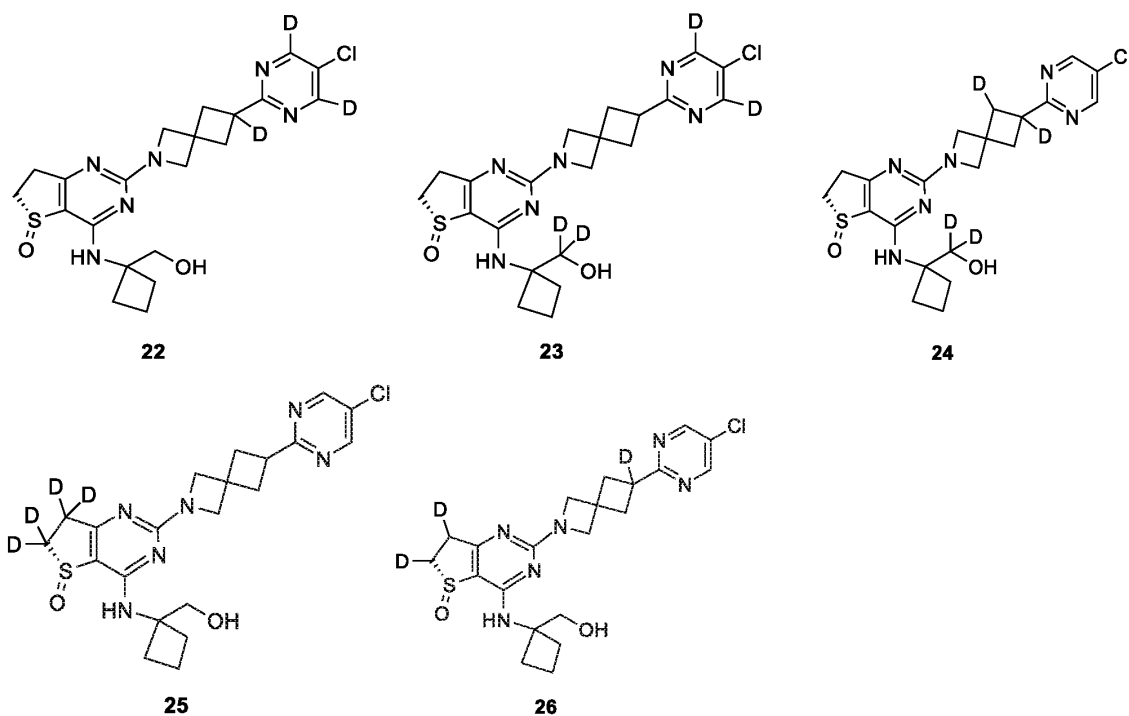


20



21

15



在本发明一些实施方案中，所述式 I 所示化合物可不为化合物 1~化合物 26 中其中之一。

本发明第二方面，提供一种药物组合物，所述的药物组合物包括：如本发明第一方面中所述的化合物，或其互变异构体、立体异构体、水合物、溶剂化物、药学上可接受的盐或前药。

在本发明一优选实施方案中，所述药物组合物进一步包含药学上可接受的载体或辅料。

本发明第二方面，提供一种药物组合物，所述的药物组合物包括：如本发明第一方面中所述的式 I 所示化合物、其互变异构体、立体异构体、水合物、溶剂化物、药学上可接受的盐或前药；和药学上可接受的载体。

本发明第三方面，提供了如本发明第一方面所述的化合物，或其互变异构体、立体异构体、水合物、溶剂化物、药学上可接受的盐或前药，或第二方面所述的药物组合物在用于抑制 PDE4B、和/或预防和/或治疗 PDE4B 相关的疾病、和/或治疗 PDE4B 相关疾病时避免或减少胃肠道副作用中的用途。

本发明第四方面，提供了如本发明第一方面所述的化合物，或其互变异构体、立体异构体、水合物、溶剂化物、药学上可接受的盐或前药，或第二方面所述的药物组合物在制备用于抑制 PDE4B，和/或预防和/或治疗 PDE4B 相关的疾病的药物或制剂中的用途。

本发明第五方面，提供了如本发明第一方面所述的化合物，或其互变异构体、立体异构体、水合物、溶剂化物、药学上可接受的盐或前药，或第二方面所述的药物组合物在制备用于治疗 PDE4B 相关疾病时避免或减少胃肠道副作用的药物或制剂中的用途。

本发明第六方面，提供了如本发明第一方面中所述的式 I 所示化合物、其互变异构体、立体异构体、水合物、溶剂化物、药学上可接受的盐或前药的用途，或本发明第二方面所述的药物组合物的用途，所述用途包括：抑制 PDE4B；和/或，预防和/或治疗 PDE4B 相关的疾病；和/或，制备用于抑制 PDE4B，和/或预防和/或治疗 PDE4B 相关的疾病的药物、药物组合物或制剂。

本发明第七方面，提供了如本发明第一方面所述的化合物，或其互变异构体、立体异构体、水合物、溶剂化物、药学上可接受的盐或前药，或第二方面所述的药物组合物，用于抑制 PDE4B、和/或预防和/或治疗 PDE4B 相关的疾病、和/或治疗 PDE4B 相关疾病时避免或减少胃肠道副作用。

在本发明第八方面，提供一种抑制 PDE4B，或预防和/或治疗 PDE4B 相关的疾病的方法，包括步骤：给需要的对象施用本发明第一方面所述的式 I 所示化合物、其互变异构体、立体异构体、水合物、溶剂化物、药学上可接受的盐或前药。

在本发明第九方面,提供一种抑制 PDE4B, 和/或预防和/或治疗 PDE4B 相关的疾病、和/或治疗 PDE4B 相关疾病时避免或减少胃肠道副作用的方法,包括步骤:给需要的对象施用本发明第一方面所述的式 I 所示化合物、其互变异构体、立体异构体、水合物、溶剂化物、药学上可接受的盐或前药。

根据本发明的实施例,上述第三方面、第四方面、第五方面、第六方面、第七方面、第八方面和第九方面所述的用途或方法中,所述 PDE4B 相关的疾病包括:呼吸疾病、胃肠疾病、关节、皮肤或眼睛的炎性疾病、癌症及外围或中枢神经系统疾病、自身免疫性疾病(如系统性红斑狼疮、类风湿关节炎、多发性硬化症、皮炎、多肌炎、血管炎和干燥症等弥漫性结缔组织病)、移植排斥反应以及与平滑肌收缩性相关的疾病。

较佳地,所述呼吸疾病为伴随黏液产生增加、呼吸道炎症和/或阻塞性疾病的呼吸或肺部疾病。

较佳地,所述呼吸疾病为 COPD、特发性肺纤维化、间质性肺病、 $\alpha 1$ -抗胰蛋白酶缺乏症、慢性鼻窦炎、哮喘和慢性支气管炎。

较佳地,所述胃肠疾病为阶段性回肠炎、溃疡性结肠炎或克罗恩病。

较佳地,所述关节、皮肤或眼睛的炎性疾病为类风湿性关节炎、结节病、干眼综合征和青光眼。

较佳地,所述癌症为间皮瘤、神经母细胞瘤、直肠癌、结肠癌、熟悉的腺瘤性息肉病和遗传性非息肉性结直肠癌、食道癌、唇癌、喉癌、下咽癌、舌癌、唾液腺癌、胃癌、腺癌、甲状腺髓样癌、甲状腺乳头状癌、肾癌、肾实质癌、卵巢癌、宫颈癌、子宫体癌、子宫内膜癌、绒毛膜癌、胰腺癌、前列腺癌、膀胱癌、睾丸癌、乳腺癌、泌尿癌、黑色素瘤、脑瘤、淋巴瘤、头颈癌、急性淋巴白血病、慢性淋巴白血病、急性髓样白血病、慢性粒细胞白血病、肝细胞癌、胆囊癌、支气管癌、小细胞肺癌、非小细胞肺癌、多发性骨髓瘤、基底肉瘤、畸胎瘤、视网膜母细胞瘤、脉络膜黑色素瘤、精原细胞瘤、横纹肌肉瘤、骨肉瘤、软骨肉瘤、肌瘤、脂肪肉瘤、纤维肉瘤、尤因肉瘤和浆细胞瘤。

较佳地,所述外围或中枢神经系统疾病为抑郁症、双相抑郁症或躁狂性抑郁症、急性和慢性焦虑状态、精神分裂症、阿尔茨海默氏病、帕金森氏病、急性和慢性多发性硬化症或急性和慢性疼痛和由中风、缺氧或颅-脑创伤所引起的脑损伤。

本发明的附加方面和优点将在下面的描述中部分给出,部分将从下面的描述中变得明显,或通过本发明的实践了解到。

术语和定义

除非另有说明,本申请说明书和权利要求书中记载的基团和术语定义,包括其作为实例的定义、示例性的定义、优选的定义、表格中记载的定义、实施例中具体化合物的定义等,可以彼此之间任意组合和结合。这样的组合和结合后的基团定义及化合物结构,应当属于本申请说明书记载的范围内。

除非另有定义,否则本文所有科技术语具有的涵义与权利要求主题所属领域技术人员通常理解的涵义相同。除非另有说明,本文全文引用的所有专利、专利申请、公开材料通过引用方式整体并入本文。如果本文对术语有多个定义,以本章的定义为准。

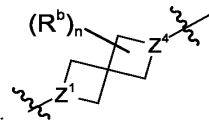
除非另有说明或者上下文中有明显的冲突,本文所使用的冠词“一”、“一个(种)”和“所述”旨在包括“至少一个”或“一个或多个”。因此,本文所使用的这些冠词是指一个或多个于一个(即至少一个)宾语的冠词。例如,“一组分”指一个或多个组分,即可能有多于一个的组分被考虑在所述实施方案的实施方式中采用或使用。

应理解,上述简述和下文的详述为示例性且仅用于解释,而不对本发明主题作任何限制。在本申请中,除非另有具体说明,否则使用单数时也包括复数。必须注意,除非文中另有清楚的说明,否则在本说明书和权利要求书中所用的单数形式包括所指事物的复数形式。还应注意,除非另有说明,否则所用“或”、“或者”表示“和/或”。此外,所用术语“包括”以及其它形式,例如“包含”、“含”和“含有”并非限制性。

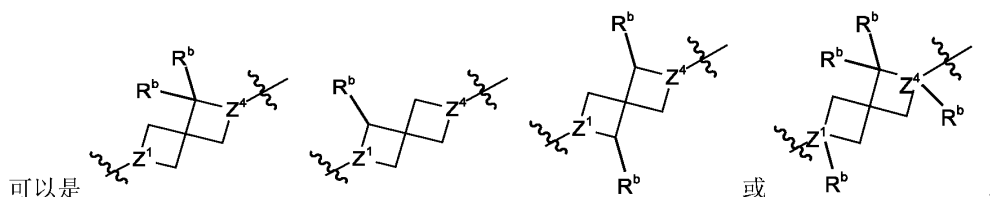
可在参考文献(包括 Carey and Sundberg"ADVANCED ORGANIC CHEMISTRY 4THED."Vols. A(2000)and B(2001), Plenum Press, New York)中找到对标准化学术语的定义。除非另有说明,否则采用本领域技术范围内的常规方法,如质谱、NMR、IR 和 UV/VIS 光谱法和药理学方法。除非提出具体定义,否则本文在分析化学、有机合成化学以及药物和药物化学的有关描述中采用的术语是本领域已知的。可在化学合成、化学分析、药物制备、制剂和递送,以及对患者的治疗中使用标准技术。例如,可利用厂商对试剂

盒的使用说明,或者按照本领域公知的方式或本发明的说明来实施反应和进行纯化。通常可根据本说明书中引用和讨论的多个概要性和较具体的文献中的描述,按照本领域熟知的常规方法实施上述技术和方法。在本说明书中,可由本领域技术人员选择基团及其取代基以提供稳定的结构部分和化合物。

一般而言,术语“取代的”表示所给结构中的一个或多个氢原子被具体取代基所取代。除非其他方面表明,一个被取代的基团可以有一个取代基在基团各个可取代的位置进行取代。当所给出的结构式中不止一个位置能被具体基团的一个或多个取代基所取代时,那么取代基可以相同或不同地在各个可取代的位置



取代。一般而言,术语“被取代的环”指的是环上各个环原子上的氢均可以被取代,例如



术语“未取代的”,表示指定基团不带有取代基。

如本发明所描述的,本发明的化合物可以任选地被一个或多个取代基所取代,如上面的通式化合物,或者如实施例里面特殊的例子,子类,和本发明所包含的一类化合物。应了解“任选取代的”这个术语与“取代或未取代的”这个术语可以交换使用。一般而言,术语“任选地”不论是否位于术语“取代的”之前,表示所给结构中的一个或多个氢原子被具体取代基所取代。除非其他方面表明,一个任选的取代基团可以有一个取代基在基团各个可取代的位置进行取代。当所给出的结构式中不只一个位置能被具体基团的一个或多个取代基所取代,那么取代基可以相同或不同地在各个位置取代。

另外,需要说明的是,除非以其他方式明确指出,在本发明中所采用的描述方式“各...独立地为”与“...各自独立地为”和“...独立地为”可以互换,均应做广义理解,其既可以是指在不同基团中,相同符号之间所表达的具体选项之间互相不影响,也可以表示在相同的基团中,相同符号之间所表达的具体选项之间互相不影响。

当通过从左向右书写的常规化学式描述取代基时,该取代基也同样包括从右向左书写结构式时所得到的在化学上等价的取代基。举例而言, CH_2O 等同于 OCH_2 。如本文所用, $\begin{smallmatrix} \text{---} \\ \text{---} \end{smallmatrix}$ 或 $\begin{smallmatrix} \text{---} \\ \text{---} \end{smallmatrix}$ 表示基团的连接位点。如本文所用,“ R_1 ”、“ R^1 ”和“ R^1 ”的含义相同,可相互替换。对于 R_2 等其它其他符号,类似定义的含义相同。

本文所用的章节标题仅用于组织文章的目的,而不应被解释为对所述主题的限制。本申请中引用的所有文献或文献部分包括但不限于专利、专利申请、文章、书籍、操作手册和论文,均通过引用方式整体并入本文。

除前述以外,当用于本申请的说明书及权利要求书中时,除非另外特别指明,否则以下术语具有如下所示的含义。

本申请说明书和权利要求书记载的数值范围,当该数值范围被理解为“整数”时,应当理解为记载了该范围的两个端点以及该范围内的每一个整数。例如,“1~6的整数”应当理解为记载了 0、1、2、3、4、5 和 6 的每一个整数。当该数值范围被理解为“数”时,应当理解为记载了该范围的两个端点以及该范围内的每一个整数以及该范围内的每一个小数。例如,“1~10的数”应当被理解为不仅记载了 1、2、3、4、5、6、7、8、9 和 10 的每一个整数,还至少记载了其中每一个整数分别与 0.1、0.2、0.3、0.4、0.5、0.6、0.7、0.8、0.9 的和。

在本申请中,“饱和的、部分饱和的或不饱和的”包括被饱和的取代基、完全被氢不饱和的取代基和部分被氢饱和的取代基。

在本申请中,在单独或作为其他取代基一部分时,术语“卤素”是指氟、氯、溴、碘;优选氟或氯。

如本文所用,在单独或作为其他取代基一部分时,术语“氰基”表示-CN。

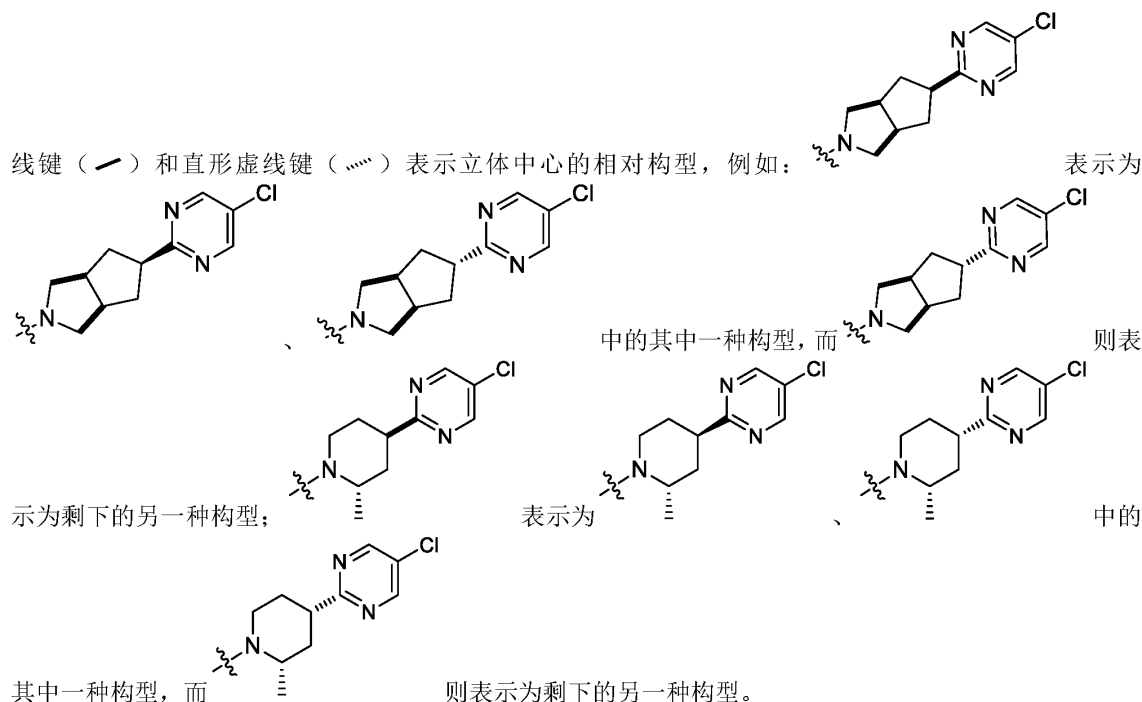
如本文所用，在单独或作为其他取代基一部分时，术语“氨基”表示-NH₂。

在本申请中，在单独或作为其他取代基一部分时，术语“羟基”表示-OH。

在本申请中，在单独或作为其他取代基一部分时，术语“氘”表示是氢的同位素，又称重氢，化学符号为D或²H。

在单独或作为其他取代基一部分时，术语“烷基”意指仅由碳原子和氢原子组成、具有例如1至6个碳原子且通过单键与分子的其余部分连接的直链或支链的烃链基团。烷基的实例包括但不限于甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基，叔丁基，戊基，异戊基，新戊基和己基。烷基可以是未取代的或被一个或多个合适的取代基取代。烷基也可以是富含碳和/或氢的同位素(即氘或氚)的天然丰度烷基的同位素异构体。

除非另有说明，用楔形实线键(—)和楔形虚线键(---)表示一个立体中心的绝对构型，用直形实



术语“烷基”，表示1-6个碳原子，或1-4个碳原子，或1-3个碳原子的饱和直链或支链的单价烃基，其中烷基可以独立且任选地被一个或多个本发明所描述的取代基所取代，取代基包括但不限于，氘、氨基、羟基、氰基、F、Cl、Br、I、巯基、硝基、氧代(=O)等等。烷基的实例包括，但不限于，甲基(Me, -CH₃)、乙基(Et, -CH₂CH₃)、正丙基(n-Pr, -CH₂CH₂CH₃)、异丙基(i-Pr, -CH(CH₃)₂)、正丁基(n-Bu, -CH₂CH₂CH₂CH₃)、异丁基(i-Bu, -CH₂CH(CH₃)₂)、仲丁基(s-Bu, -CH(CH₃)CH₂CH₃)、叔丁基(t-Bu, -C(CH₃)₃)、正戊基(-CH₂CH₂CH₂CH₂CH₃)、2-戊基(-CH(CH₃)CH₂CH₂CH₃)、3-戊基(-CH(CH₂CH₃)₂)等等。术语“烷基”和其前缀“烷”在此处使用，都包含直链和支链的饱和碳链。

在单独或作为其他取代基一部分时，术语“氘代烷基”表示为被1个或多个氘取代的烷基，即烷基上的氢被氘取代。

在单独或作为其他取代基一部分时，术语“氘代烷氧基”表示为被1个或多个氘取代的烷氧基，即烷氧基上的氢被氘取代。

在单独或作为其他取代基一部分时，术语“亚烷基”应理解为表示直链或含支链的饱和、不饱和或部分饱和的二价烃基。例如“C₁₋₆亚烷基”或“C₁-C₆亚烷基”表示具有1-6个碳原子的直链或含支链的二价烃基，包括但不限于亚甲基、亚乙基、亚丙基、1-甲基亚丙基、亚丁基。

单独或以组合的“苯并基团”是指二价基团C₆H₄=，其中一个表示是-CH=CH-CH=CH-，当邻位附接到另一环时形成苯状环，例如四氢萘、喹啉等。

在单独或作为其他取代基一部分时，术语“C_{α-β} 卤代烷基”是指如上所述的烷基，其中，任意数量(至少一个)的附接到烷基链的氢原子被氟、氯、溴或碘替代。

在单独或作为其他取代基一部分时，术语“环烷基”是指一种环状烷基。术语“m-n元环烷基”或者“C_m-n环烷基”应理解为表示具有m至n个原子的饱和、不饱和或部分饱和的碳环。例如，“3-15元环烷基”或者

“C₃-C₁₅ 环烷基”是指含有 3 至 15, 3 至 9, 3 至 6 或 3 至 5 个碳原子的环状烷基, 它可能包含 1 至 4 个环。“3-10 元环烷基”则含有 3-10 个碳原子。包括单环、二环、三环、螺环或桥环。未取代的环烷基的实例包括但不限于环丙基, 环丁基, 环戊基, 环己基和金刚烷基, 或者是双环烷基如十氢化萘环。环烷基可以被一个或多个取代基取代。在一些实施方案中, 环烷基可以是与芳基或杂芳环基稠合的环烷基。术语“环烷基”可以和术语“碳环基”交换使用。

在单独或作为其他取代基一部分时, 术语“杂环烷基”是指其中一个或多个(在一些实施方案中为 1 至 3 个)碳原子被杂原子取代的环烷基, 所述杂原子例如但不限于 N、O、S 和 P。术语“m-n 元杂环烷基”或者“C_{m-n} 杂环烷基”应理解为表示具有 m 至 n 个原子的饱和、不饱和或部分饱和的环, 其中杂环原子为 N、O、S、P, 优选地为 N、O 或 S。例如, 术语“4-8 元杂环烷基”或者“C₄-C₈ 杂环烷基”应理解为表示具有 4 至 8 个原子的饱和、不饱和或部分饱和的环, 其中 1、2、3、或 4 个环原子为 N、O、S、P, 优选地为 N、O 或 S。“4-10 元杂环基”则是表示具有 4 至 10 个原子的饱和、不饱和或部分饱和的环。在一些实施方案中, 杂环烷基可以是与芳环基或杂芳环基稠合的杂环烷基。当诸如 4-8 元或 4-10 元的前缀用于表示杂环烷基时, 碳的数目也意味着包括杂原子。包括单环、二环、三环、螺环或桥环。杂环烷基的示例为: 吡咯烷基、四氢呋喃基、四氢吡喃基、四氢噻吩基、四氢吡啶基、四氢吡咯基、氮杂环丁烷基、噻唑烷基、唑烷基、哌啶基、吗啉基、硫代吗啉基、哌嗪基、氮杂环庚烷基、二氮杂环庚烷基、氧氮杂环庚烷基等。术语“杂环烷基”可以和术语“杂烷环”交换使用。

在单独或作为其他取代基一部分时, 术语“烯基”是指具有至少一个碳-碳 sp² 双键的二到四十个碳原子的直链或支链的一价烃基(例如 C₂-C₆ 烯基, 又例如 C₂-C₄ 烯基), 并且包括具有“顺式”和“反式”取向或者“E”和“Z”取向的基团。烯基的实例包括但不限于乙烯基和烯丙基。

在单独或作为其他取代基一部分时, 术语“炔基”是指具有至少一个碳-碳 sp 三键的二到四十个碳原子的直链或支链的单价烃基(例如 C₂-C₆ 炔基, 又例如 C₂-C₄ 炔基)。炔基的实例包括但不限于乙炔基和丙炔基。

在单独或作为其他取代基一部分时, 术语“烷氧基”是指基团-O-R^Q, 其中, R^Q 为如上文所定义的“烷基”。

在单独或作为其他取代基一部分时, 术语“氧代”是指亚甲基上的两个氢被氧取代, 也即亚甲基被羰基替代, 表示=O。

在单独或作为其他取代基一部分时, 术语“硫代”是指亚甲基上的两个氢被硫取代, 表示=S。

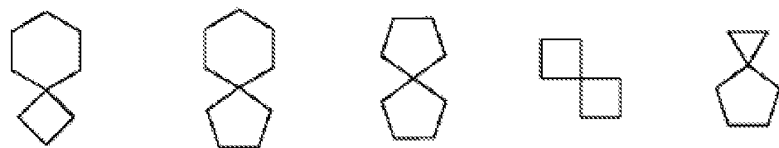
在单独或作为其他取代基一部分时, 术语“芳环”是指具有 6 到 20 个碳原子的单环或多环碳环, 其中至少一个环是芳香环。当其中一个环是非芳香环时, 该基团可通过芳香环连接, 也可通过非芳香环连接。芳基的实例包括但不限于: 苯基、萘基、四氢萘基、2,3-二氢化茚基、联苯基、菲基、蒽基和茚基。术语“芳环”可以和术语“芳基”交换使用。

在单独或作为其他取代基一部分时, 术语“杂芳环”是指单环或多环碳环, 其中至少一个环原子为独立地为氧、硫和氮的杂原子, 其余的环原子为 C, 其中至少一个环是芳香环。该基团可为碳基团或杂原子基团(也即其可为 C-连接的或 N-连接的, 只要其是可能的即可)。当其中一个环是非芳香环时, 该基团可通过芳香环连接, 也可通过非芳香环连接。杂芳基的实例包括但不限于: 咪唑基、吡啶基、呋唑基、噻吩基、噻唑基、噻唑啉基、吡唑基、吡啶基、苯并三唑基、呋喃基、噻吩基、苯并噻吩基、苯并呋喃基、噻啉基、异噻啉基、噻唑基、异噻唑基、吡唑基、吡嗪基、哒嗪基、吡啶基、嘧啶基、吡咯基、N-甲基吡咯基和四氢喹啉。术语“杂芳环”可以和术语“杂芳香环”、“杂芳基”或“杂芳环基”交换使用。

在单独或作为其他取代基一部分时, 术语“双环”指具有两个连接环的基团。双环可以为碳环(所有环原子为碳原子)或杂环(除了碳原子之外, 环原子包括例如 1、2 或 3 个杂原子, 例如 N、O 或 S)。这两个环都可以是脂肪族的(例如萘烷和降冰片烷), 或可以是芳香族(例如萘), 或脂肪族和芳香族的组合(例如四氢化萘)。

除非另有规定, 术语“3-10 元杂环烯基”本身或者与其他术语联合分别表示包含至少一个碳-碳双键的由 3 至 10 个环原子组成的部分不饱和的环状基团, 其 1、2、3 或 4 个环原子为独立选自 O、S 和 N 的杂原子, 其余为碳原子, 其中氮原子任选地被季铵化, 碳、氮和硫杂原子可任选被氧化(即 C(=O)、NO 和 S(O)_p, p 是 1 或 2)。其包括单环和双环体系, 其中双环体系包括螺环、并环和桥环, 此体系的任意环都是非芳香性的。此外, 就该“3-10 元杂环烯基”而言, 杂原子可以占据杂环烯基与分子其余部分的连接位置。所述 3-10 元杂环烯基包括 3 元、4 元、5 元、6 元、7 元、8 元、9 元和 10 元杂环烯基等。

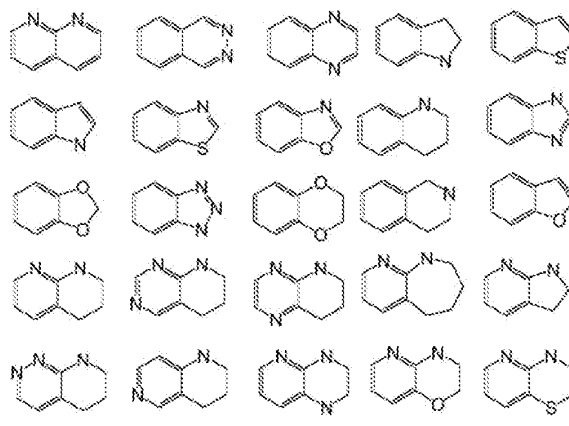
双环包括(a)螺环化合物, 其中两个环只共享一个单原子(螺原子, 其通常为季碳)。螺环化合物的实例包括但不限于:



也包含单螺环烷基与杂环烷基共用螺原子的螺环烷基，非限制性实例包括：



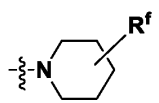
(b)稠环，即稠合的双环化合物，其中两个环共享两个相邻原子。换句话说，环共享一个共价键，即桥头原子直接连接(例如 α -崖柏烯和萘烷)。稠合的双环的实例包括但不限于：

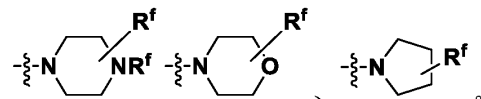


和(c)桥联的双环化合物，其中两个环共享三个或更多个原子，并通过包含至少一个原子的桥将两个桥头原子隔开。例如，降冰片烷，也称为双环[2.2.1]庚烷，可以被认为是一对环戊烷环，每个环共享它们的五个碳原子中的三个。桥联的双环的实例包括但不限于：

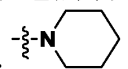


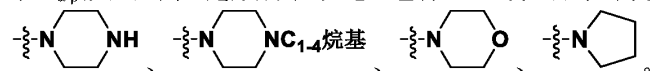
在单独或作为其他取代基一部分时， NR^fR^f 基团可以以  的形式存在，或者也可以包括其中两个 R^f

基团一起形成环，该环任选地包含 N、O 或 S 原子，并且也可以包括以下基团，例如：



在单独或作为其他取代基一部分时，基团 $\text{N}(\text{C}_{\alpha-\beta}\text{烷基})\text{C}_{\alpha-\beta}\text{烷基}$ (其中 α 和 β 如上文定义) 包括其中两

个 $\text{C}_{\alpha-\beta}$ 烷基基团一起形成环(任选地包含 N、O 或 S 原子)的取代基，并且包括以下基团，例如：



本文提供的化合物，包括可用于制备本文提供的化合物的中间体，其含有反应性官能团(例如但不限于羧基，羟基和氨基部分)，还包括其保护的衍生物。“受保护的衍生物”是其中一个或多个反应性位点被一个或多个保护基团(也称为保护基团)封闭的那些化合物。合适的羧基部分保护基包括苄基，叔丁基等，以及同位素等。合适的氨基和酰氨基保护基包括乙酰基，三氟乙酰基，叔丁氧基羰基，苄氧基羰基等。合适

的羟基保护基包括苄基等。其他合适的保护基团是本领域普通技术人员所熟知的。

在本申请中，“任选的”或“任选地”表示随后描述的事件或状况可能发生也可能不发生，且该描述同时包括该事件或状况发生和不发生的情况。例如，“任选地被取代的芳基”表示芳基被取代或未被取代，且该描述同时包括被取代的芳基与未被取代的芳基。

在本申请中，术语“盐”或“药学上可接受的盐”，包括药学上可接受的酸加成盐和药学上可接受的碱加成盐。术语“药学上可接受的”，是针对那些化合物、材料、组合物和/或剂型而言，它们在可靠的医学判断的范围之内，适用于与人类和动物的组织接触使用，而没有过多的毒性、刺激性、过敏性反应或其它问题或并发症，与合理的利益/风险比相称。

“药学上可接受的酸加成盐”是指能够保留游离碱的生物有效性而无其它副作用的，与无机酸或有机酸所形成的盐。“药学上可接受的碱加成盐”是指能够保持游离酸的生物有效性而无其它副作用的、与无机碱或有机碱所形成的盐。除了药学上可接受的盐外，本发明还考虑其他盐。它们可以在化合物纯化中或在制备其它药学上可接受的盐中充当中间体或可用于本发明化合物的鉴别、表征或纯化。

术语“胺盐”是指用酸中和烷基伯胺、仲胺或叔胺得到的产物。所述酸包括本申请中所述的无机酸或有机酸。

术语“立体异构体”是指由分子中原子在空间上排列方式不同所产生的异构体，包括顺反异构体、对映异构体、非对应异构体和构象异构体。

依据原料和方法的选择，本发明化合物可以以可能的异构体中的一个或它们的混合物的形式存在，例如作为纯旋光异构体，或作为异构体混合物，如作为外消旋和非对映异构体混合物，这取决于不对称碳原子的数量。当描述具有光学活性的化合物时，使用前缀 D 和 L 或 R 和 S 来表示就分子中的手性中心(或多个手性中心)而言分子的绝对构型。前缀 D 和 L 或 (+) 和 (-) 是用于指定化合物所致平面偏振光旋转的符号，其中 (-) 或 L 表示化合物是左旋的。前缀为 (+) 或 D 的化合物是右旋的。

当将本发明式中与手性碳的键描写成直线时，应当理解为，手性碳的(R)和(S)两种构型和由此产生的其对映体纯的化合物和混合物两者包括在该通式范围内。本文中消旋体或者对映体纯的化合物的图示法来自 Maehr, J.Chem.Ed.1985, 62:114-120。用楔形键和虚线键表示一个立体中心的绝对构型。

术语“互变异构体”是指因分子中某一原子在两个位置迅速移动而产生的官能团异构体。本发明化合物可表现出互变异构现象。互变异构的化合物可以存在两种或多种可相互转化的种类。质子移变互变异构体来自两个原子之间共价键合的氢原子的迁移。互变异构体一般以平衡形式存在，尝试分离单一互变异构体时通常产生一种混合物，其理化性质与化合物的混合物是一致的。平衡的位置取决于分子内的化学特性。例如，在很多脂族醛和酮如乙醛中，酮型占优势；而在酚中，烯醇型占优势。本发明包含化合物的所有互变异构形式。

术语“溶剂化物”指本发明化合物或其盐包括以分子间非共价力结合的化学计量或非化学计量的溶剂，当溶剂为水时，则为水合物。

术语“前药”是指可以在生理条件下或者通过溶剂解转化为具有生物活性的本发明化合物。本发明的前药通过修饰在该化合物中的功能基团来制备，该修饰可以按常规的操作或者在体内被除去，而得到母体化合物。前药包括本发明化合物中的一个羟基或者氨基连接到任何基团上所形成的化合物，当本发明化合物的前药被施予哺乳动物个体时，前药被割裂而分别形成游离的羟基、游离的氨基。

在本申请中，“药物组合物”是指本发明化合物与本领域通常接受的用于将生物活性化合物输送至哺乳动物(例如人)的介质的制剂。该介质包括药学上可接受的载体。药物组合物的目的是促进生物体的给药，利于活性成分的吸收进而发挥生物活性。

在本申请中，“药学上可接受的载体”包括但不限于任何被相关的政府管理部门许可为可接受供人类或家畜使用的佐剂、载体、赋形剂、助流剂、增甜剂、稀释剂、防腐剂、染料/着色剂、矫味剂、表面活性剂、润湿剂、分散剂、助悬剂、稳定剂、等渗剂、溶剂或乳化剂。

术语“辅料”是指可药用惰性成分。术语“赋形剂”的种类实例非限制性地包括粘合剂、崩解剂、润滑剂、助流剂、稳定剂、填充剂和稀释剂等。赋形剂能增强药物制剂的操作特性，即通过增加流动性和/或粘着性使制剂更适于直接压缩。

术语“治疗”指治疗性疗法。涉及具体病症时，治疗指：(1)缓解疾病或者病症的一种或多种生物学表现，(2)干扰(a)导致或引起病症的生物级联中的一个或多个点或(b)病症的一种或多种生物学表现，(3)改善与病症相关的一种或多种症状、影响或副作用，或者与病症或其治疗相关的一种或多种症状、影响或副作用，或(4)减缓病症或者病症的一种或多种生物学表现发展。

术语“预防”是指获得或发生疾病或障碍的风险降低。

术语“患者”是指根据本发明的实施例，即将或已经接受了该化合物或组合物给药的任何动物，哺乳动

物为优。术语“哺乳动物”包括任何哺乳动物。哺乳动物的实例包括但不限于牛、马、羊、猪、猫、狗、小鼠、大鼠、家兔、豚鼠、猴、人等，以人类为优。

术语“治疗有效量”是指在给予患者时，足以有效治疗本文所述的疾病或病症的化合物的量。“治疗有效量”将根据化合物、病症及其严重程度、以及欲治疗患者的年龄而变化，可由本领域技术人员根据需要进行调整。

各步骤的反应，反应温度可因溶剂、起始原料、试剂等适宜选择，反应时间也可因反应温度、溶剂、起始原料、试剂等适宜选择。各步骤反应结束后，目标化合物可按常用方法自反应体系中进行分离、提纯等步骤，如过滤、萃取、重结晶、洗涤、硅胶柱层析等方法。在不影响下一步反应的情况下，目标化合物也可不经过分离、纯化直接进入下一步反应。

在不违背本领域常识的基础上，上述各优选条件，可任意组合，即得本发明各较佳实例。

有益效果

本发明人经过广泛而深入地研究，意外地开发了一类氩代杂环化合物及制备方法和用途。本发明提供了式 I 所示化合物，或其互变异构体、立体异构体、水合物、溶剂化物、药学上可接受的盐或前药，所述式 I 化合物及其互变异构体、立体异构体、水合物、溶剂化物、药学上可接受的盐或前药对 PDE4B 具有显著的抑制作用，可作为 PDE4B 的选择性抑制剂，并且渗透性好；具有优良的药代动力学性质，成药性好；进一步地，本发明化合物对 LPS 刺激的人 PBMC 分泌的 TNF- α 具有优异的抑制效果；相对于对照化合物 1，本发明化合物的曲线下面积 AUC0-t、C_{max} 均有显著改善，清除率更低，具有更优异的药代动力学性质；本发明化合物对人肝细胞毒性更低，预计长期用药有更好的安全性；本发明化合物在小鼠体内具有更低的胃肠道分布，组织/血浆的曲线下面积比值显著降低，预计长期用药有更少的呕吐和腹泻等胃肠道副作用，安全性高；另外，本发明化合物还具有溶解度高、优异的口服吸收作用、良好的清除率等优势效果。

具体实施方式

以下结合具体实施例，进一步说明本发明。需理解，以下的描述仅为本发明的最优选实施方式，而不应被认为是对于本发明保护范围的限制。在充分理解本发明的基础上，下列实施例中未注明具体条件的实验方法，通常按照常规条件，或按照制造厂商所建议的条件，本领域技术人员可以对本发明的技术方案作出非本质的改动，这样的改动应当被视为包括于本发明的保护范围之中的。

本申请具有如下定义：

符号或单位：

IC₅₀：半数抑制浓度，指达到最大抑制效果一半时的浓度

M：mol/L，例如正丁基锂(14.56 mL，29.1 mmol，2.5 M 的正己烷溶液)表示摩尔浓度为 2.5 mol/L 的正丁基锂的正己烷溶液

N：当量浓度，例如 2N 盐酸表示 2mol/L 盐酸溶液

试剂：

DCM：二氯甲烷

DIPEA：N,N-二异丙基乙胺

DMF：N,N-二甲基甲酰胺

TFA：三氟乙酸

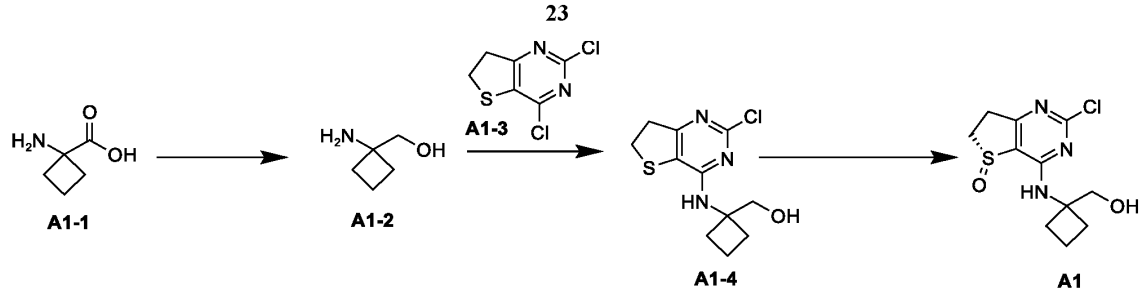
THF：四氢呋喃

S-(-)-BINOL：S-1,1'-联-2-萘酚

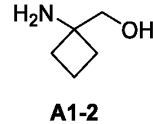
Ti(OiPr)₄：四异丙氧基钛

中间体 A1：(5R)-2-氯-4-((1-(羟甲基)环丁基)氨基)-5-氧代-6,7-二氢噻吩并[3,2-d]嘧啶的制备

中间体 A1 的合成路线如下：

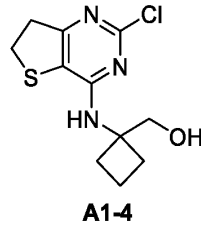


第一步：(1-氨基环丁基)甲醇(中间体 A1-2)的合成



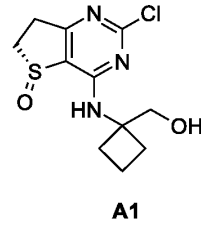
在室温下将 1-氨基环丁甲酸(15 g, 130.3 mmol)溶解于四氢呋喃(300 ml)中, 0℃、氩气保护并且搅拌条件下滴加氢化铝锂(2.5 M 四氢呋喃溶液, 104 mL, 260 mmol)。滴加完毕将反应液缓慢升至室温并且氩气保护下搅拌 16 h。冰浴下用十水合硫酸钠固体淬灭反应后再用无水硫酸钠干燥, 过滤。滤饼用乙酸乙酯淋洗。合并后的滤液在室温下浓缩得到(1-氨基环丁基)甲醇(中间体 A1-2) (12 g, 产率 90%)。

第二步：1-((2-氯-6,7-二氢噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-基)氨基)环丁基)甲醇(中间体 A1-4)的合成



将中间体 A1-2 (3 g, 29.7 mmol)和 A1-3 (2.1 g, 29.7 mmol)以及三乙胺(9 g, 100 mmol)加至乙腈(100 mL)中, 并将混合物在 75℃下搅拌 12 h。反应液浓缩, 用硅胶柱分离纯化(石油醚:乙酸乙酯(V/V)=5:1-1:1, 梯度洗脱)得1-((2-氯-6,7-二氢噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-基)氨基)环丁基)甲醇(中间体 A1-4) (3.5 g, 产率 43%)。

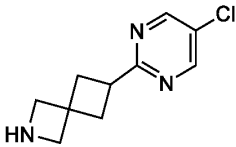
第三步：(5R)-2-氯-4-((1-(羟甲基)环丁基)氨基)- 5-氧代-6,7-二氢噻吩并[3,2-d]嘧啶(中间体 A1)的合成



在 21℃氮气条件下, 将中间体 A1-4 (2.7 g, 10 mmol)、S-(-)-BINOL (0.28 g, 1 mmol)、二氯甲烷(80 mL)、Ti(OiPr)₄ (1.4 mL, 0.5 mmol)和水(0.18 mL, 10 mmol)加至烧瓶中, 并搅拌 1 h。在 21℃加入过氧化叔丁醇(70% 在水中, 1.5 mL, 11 mmol), 室温搅拌 1.5 h, 反应液浓缩, 用硅胶柱分离纯化(二氯甲烷:甲醇(V/V)=10:1, 梯度洗脱)得(5R)-2-氯-4-((1-(羟甲基)环丁基)氨基)- 5-氧代-6,7-二氢噻吩并[3,2-d]嘧啶(中间体 A1) (2.5 g, 产率 87%)。

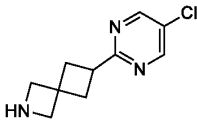
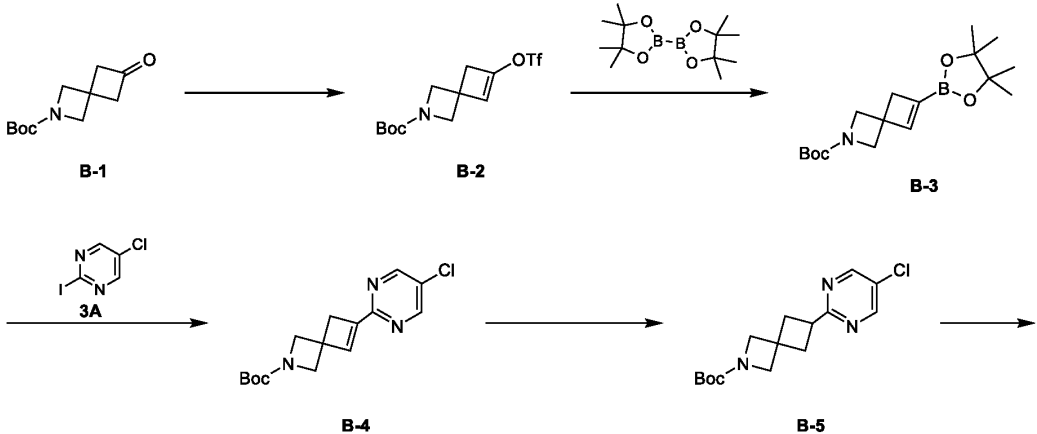
中间体 2: 6-(5-氯嘧啶-2-基)-2-氮杂螺[3.3]庚烷(中间体 B1)

24



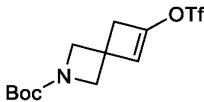
B1

合成路线如下:



B1

第一步： 6-(((三氟甲基)磺酰)氧代)-2-氮杂螺[3.3]庚-5-烯-2-羧酸叔丁酯(中间体 B-2)的合成

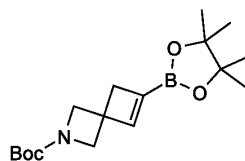


B-2

将 6-氧代-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-羧酸叔丁酯(化合物 16-1) (5.00 g, 23.7 mmol)溶于在四氢呋喃 (80 mL) 中, 然后在-70℃条件下滴加双(三甲基硅基)氨基锂(4.75 g, 28.4 mmol), 25℃条件下反应 1 小时, 将 N-苯基双(三氟甲烷磺酰)亚胺 (9.30 g, 26.0 mmol) 溶解于四氢呋喃(10 mL)中在-78℃下滴加入反应液, 然后升温至 25℃混合反应 2 小时。将反应液用氯化铵 (100 mL) 淬灭, 然后用乙酸乙酯(300 mL)萃取三次, 用饱和食盐水(200 mL)洗涤有机相, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 用硅胶柱分离纯化(石油醚:乙酸乙酯 (V/V) =1:0-20:1)纯化得到化合物 6-(((三氟甲基)磺酰)氧代)-2-氮杂螺[3.3]庚-5-烯-2-羧酸叔丁酯(中间体 B-2)(4.20 g, 产率 43.1%)。

第二步： 6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼戊环-2-基)-2-氮杂螺[3.3]庚-5-烯-2-羧酸叔丁酯(中间体 B-3)的合成

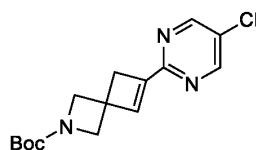
25

**B-3**

将 6-(((三氟甲基)磺酰)氧代)-2-氮杂螺[3.3]庚-5-烯-2-羧酸叔丁酯(化合物 16-2)(700 mg, 2.04 mmol)、双联频哪醇硼酸酯(569 mg, 2.24 mmol)、1,1-双(二苯基磷)二茂铁氯化钯(47.6 mg, 102 μ mol)和醋酸钾(600 mg, 6.12 mmol)溶于 1,4 二氧六环(10 mL)中, 然后在 100°C 氮气保护下反应 10 小时。反应液用硅藻土过滤, 浓缩得到 6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼戊环-2-基)-2-氮杂螺[3.3]庚-5-烯-2-羧酸叔丁酯(**中间体 B-3**)(1.00 g, 粗品)。

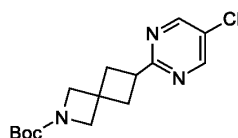
LC-MS, M/Z (ESI): 266.2[M-56+H]

第三步: 6-(5-氯嘧啶-2-基)-2-氮杂螺[3.3]庚-5-烯-2-羧酸叔丁酯(**中间体 B-4**)的合成

**B-4**

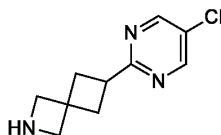
将 6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼戊环-2-基)-2-氮杂螺[3.3]庚-5-烯-2-羧酸叔丁酯(化合物 16-3)(800 mg, 2.49 mmol)、5-氯-2-碘嘧啶(718 mg, 2.99 mmol)溶解在 1,4 二氧六环(20 mL)和水(4 mL)中, 加入碳酸钾(860 mg, 6.23 mmol)和 1,1-双(二苯基磷)二茂铁氯化钯(182 mg, 249 μ mol), 在氮气保护下 90°C 反应 5 小时。将反应液加水(50 mL)稀释, 然后用乙酸乙酯(150 mL)萃取三次, 用饱和食盐水(100 mL)洗涤有机相, 用无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 用硅胶柱分离纯化(石油醚:乙酸乙酯(V/V)=1:0-5:1)纯化得到化合物 6-(5-氯嘧啶-2-基)-2-氮杂螺[3.3]庚-5-烯-2-羧酸叔丁酯(**中间体 B-4**)(312 mg, 收率 41.7%)。LC-MS, M/Z (ESI): 252.2 [M-55]⁺。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 8.65 (s, 2H), 6.92 (s, 1H), 4.15 (d, 4H), 3.07 (s, 2H), 1.46 (s, 9H)。

第四步: 6-(5-氯嘧啶-2-基)-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-羧酸叔丁酯(**中间体 B-5**)的合成

**B-5**

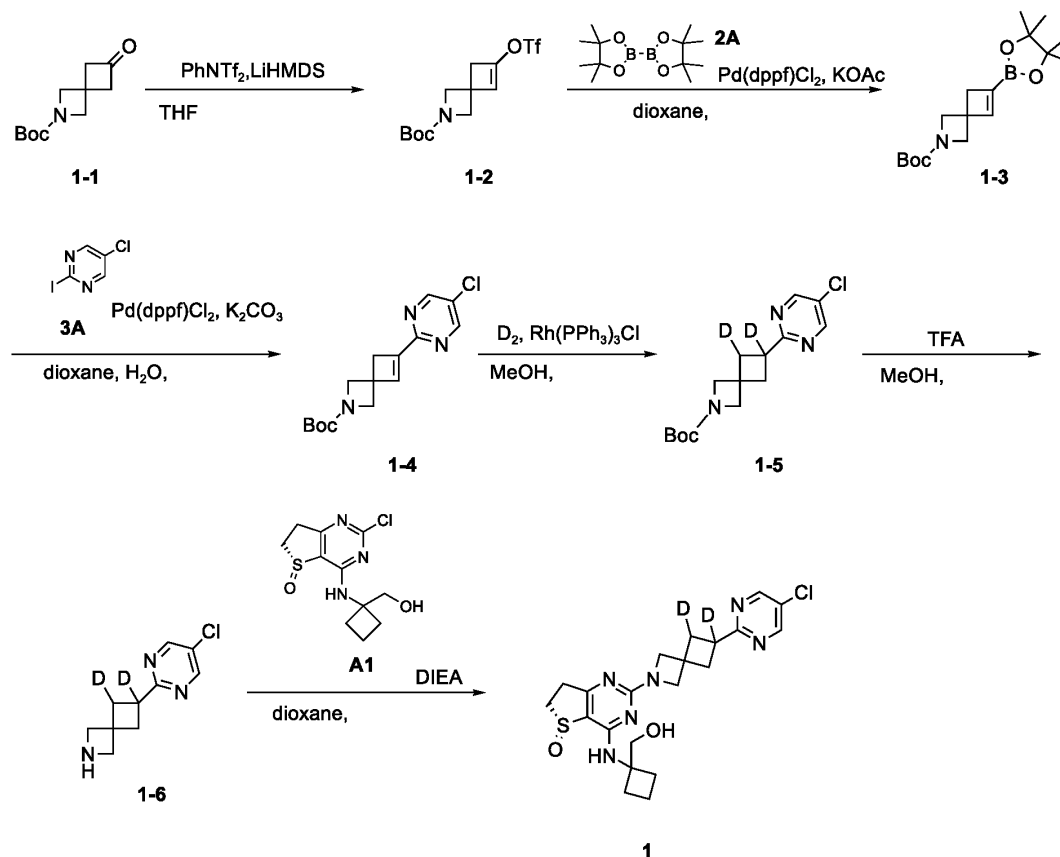
将 6-(5-氯嘧啶-2-基)-2-氮杂螺[3.3]庚-5-烯-2-羧酸叔丁酯(化合物 16-4)(400 mg, 1.30 mmol)溶解在甲醇(10 mL)中, 在氮气保护下加入三(三苯基磷)氯化铑(120 mg, 130 μ mol), 悬浮液用氮气和氢气分别置换 3 次, 然后在氢气 50 psi 压力和 50°C 条件下反应 16 小时。反应液过滤, 浓缩, 用硅胶柱分离纯化(石油醚:乙酸乙酯(V/V)=10:0-5:1)纯化得到化合物 6-(5-氯嘧啶-2-基)-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-羧酸叔丁酯(**中间体 B-5**)(360 mg, 94.0%)。LC-MS, M/Z (ESI): 209.2 [M-100]⁺。

第五步: 6-(5-氯嘧啶-2-基)-2-氮杂螺[3.3]庚烷(**中间体 B1**)的合成

**B1**

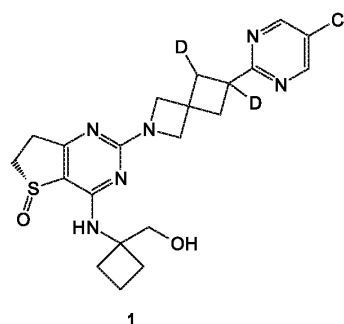
将 6-(5-氯嘧啶-2-基)-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-羧酸叔丁酯 (16-5) (360 mg, 1.16 mmol) 溶于甲醇(10 mL) 中, 在加入盐酸气/甲醇溶液 (4M, 5 mL), 在 25℃条件下反应 5 小时。将反应液浓缩, 得到化合物 6-(5-氯嘧啶-2-基)-2-氮杂螺[3.3]庚烷(**中间体 B1**) (172 mg, 收率 54.1%)。LC-MS, M/Z (ESI): 210.2 [M+H]⁺。

合成路线 1:



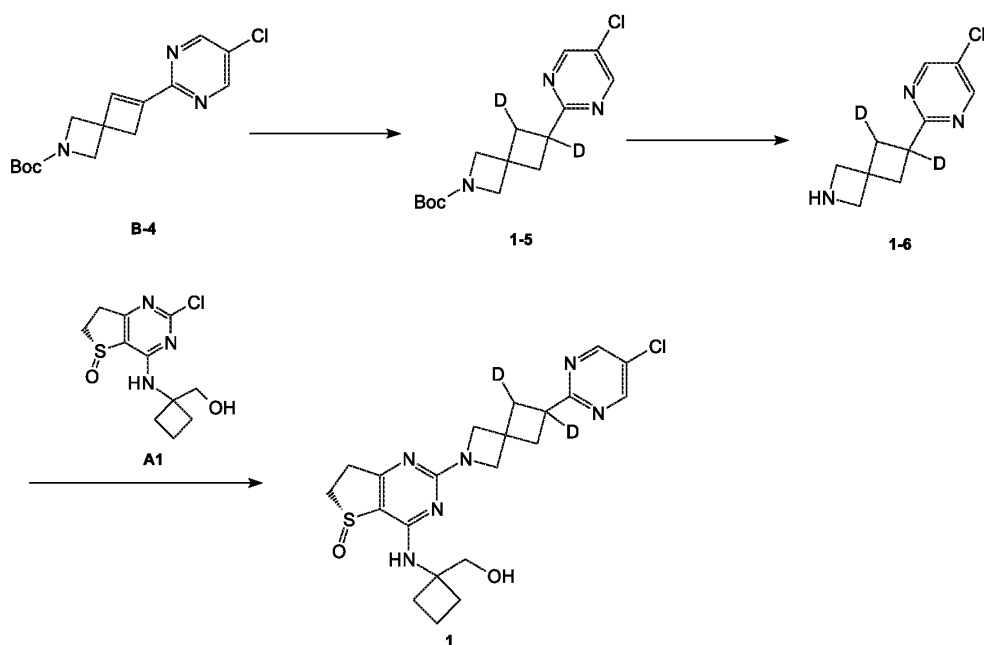
实施例 1: 目标化合物 1 的制备

(5R)-2-(6-(5-氯嘧啶-2-基)-2-氮杂螺[3.3]庚-2-基-5,6-d2)-4-((1-(羟甲基)环丁基)氨基)-6,7-二氢噻吩并[3,2-d]嘧啶 5-氧化物 (目标化合物 1)

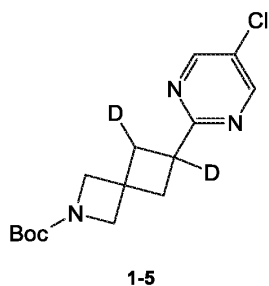


目标化合物 1 的合成路线如下所示:

27

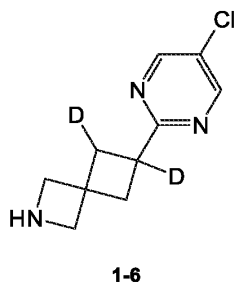


第一步：6-(5-氯嘧啶-2-基)-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-羧酸叔丁酯-5,6-d₂ (1-5) 的合成



将 6-(5-氯嘧啶-2-基)-2-氮杂螺[3.3]庚-5-烯-2-羧酸叔丁酯 (B-4) (6.80 g, 20.7 mmol) 溶解在氘代甲醇-d₄ (50.0 mL) 中, 加入三(三苯基磷)氯化铯 (3.84 g, 4.15 mmol), 用惰性气体和氘气分别置换三次, 反应在 50 psi 的氘气氛围下, 在 50°C 搅拌 20 小时。反应完成后, 将反应液过滤、浓缩, 粗品用硅胶柱分离纯化 (石油醚: 乙酸乙酯 (V/V) = 1:0 - 5:1), 得到化合物 6-(5-氯嘧啶-2-基)-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-羧酸叔丁酯-5,6-d₂ (1-5) (5.16 g, 产率 79.5%)。LC-MS, M/Z (ESI): 312.3 [M+H]⁺。

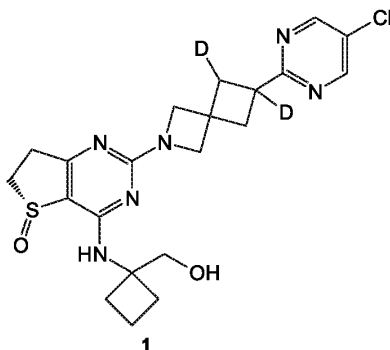
第二步：6-(5-氯嘧啶-2-基)-2-氮杂螺[3.3]庚烷-5,6-d₂ (1-6) 的合成



将 6-(5-氯嘧啶-2-基)-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-羧酸叔丁酯-5,6-d₂ (5) (1.01 g, 3.24 mmol) 溶解在二氯甲烷

(8.00 mL) 中, 然后在 0°C 下加入三氟乙酸 (2.00 mL), 反应在 25°C 下搅拌 1 小时。反应完成后, 将反应液浓缩旋干, 得到化合物 6-(5-氯嘧啶-2-基)-2-氮杂螺[3.3]庚烷-5,6-d2 (1-6) (1.00 g, 粗产物)。直接用于下一步。LC-MS, M/Z (ESI): 212.2 [M+H]⁺。

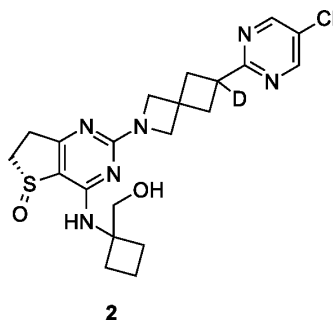
第三步: (5R)-2-(6-(5-氯嘧啶-2-基)-2-氮杂螺[3.3]庚-2-基-5,6-d2)-4-((1-(羟甲基)环丁基)氨基)-6,7-二氢噻吩并[3,2-d]嘧啶-5-氧化物 (目标化合物 1) 的合成



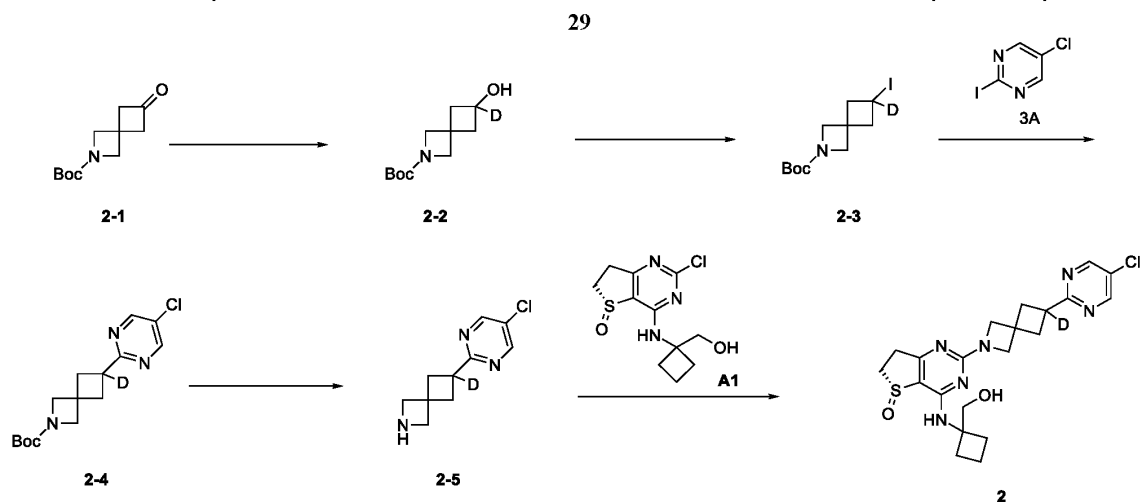
将 6-(5-氯嘧啶-2-基)-2-氮杂螺[3.3]庚烷-5,6-d2 (1-6) (960 mg, 2.95 mmol) 溶解在 1,4-二氧六环 (30.0 mL) 溶液中, 然后加入二异丙基乙胺 (1.90 g, 14.7 mmol, 2.57 mL)、(R)-2-氯-4-((1-(羟甲基)环丁基)氨基)-6,7-二氢噻吩并[3,2-d]嘧啶 5-氧化物 (中间体 A1) (805 mg, 2.80 mmol), 反应缓慢升温至 100°C 搅拌 1 小时。反应完成后, 反应液浓缩旋干, 粗产物先用硅胶柱分离纯化 (二氯甲烷: 甲醇 (V/V) = 1:0 - 10:1), 然后再用高效液相色谱法分离纯化, 分离方法为 (柱子: Waters Xbridge 150 *25 mm *5 μm; 溶剂: A = 水+氨水(0.5%), B = 乙腈; 梯度: 20% - 50%, 11 分钟), 得到化合物 (5R)-2-(6-(5-氯嘧啶-2-基)-2-氮杂螺[3.3]庚-2-基-5,6-d2)-4-((1-(羟甲基)环丁基)氨基)-6,7-二氢噻吩并[3,2-d]嘧啶 5-氧化物 (化合物 1) (500 mg, 产率 36.4%)。LC-MS, M/Z (ESI): 463.3 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.63 (s, 2H), 5.89 (s, 1H), 5.20-5.71 (m, 1H), 4.08-4.30 (m, 4H), 3.85 (s, 2H), 3.55-3.65 (m, 1H), 3.36-3.47 (m, 1H), 2.96-3.09 (m, 2H), 2.58-2.69 (m, 3H), 2.34 (br d, 2H), 2.10-2.23 (m, 2H), 1.88-2.03 (m, 2H)

实施例 2: 化合物 2 的合成

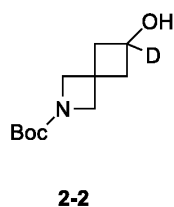
2-(6-(5-氯嘧啶-2-基)-6-氘代-2-氮杂螺[3.3]庚-2-基)-4-((1-(羟甲基)环丁基)氨基)-6,7-二氢噻吩并[3,2-d]嘧啶-5-氧化物 (目标化合物 2)



化合物 2 的合成路线如下所示:

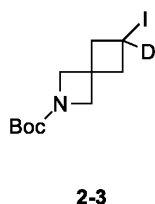


第一步：6-氘代-6-羟基-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-羧酸叔丁酯（化合物 **2-2**）



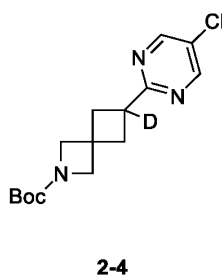
在 100 mL 单口瓶中加入 6-氧代-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-羧酸叔丁酯（1.0 g, 47.3 mmol）溶于甲醇（10 mL）中，室温条件下缓慢分批次加入氘代硼氢化钠（397 mg, 94.6 mmol），反应体系于室温条件下搅拌 1 小时。将反应装置移出，缓慢加入 NH₄Cl(aq. 10 mL)水溶液，乙酸乙酯(10 mL*2)萃取两次，有机相合并后用无水硫酸钠干燥，过滤，所得母液旋干，得到目标化合物 6-氧代-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-羧酸叔丁酯（化合物 **2-2**）（1.0 g，收率 99.6%）。

第二步：6-氘代-6-碘-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-羧酸叔丁酯（化合物 **2-3**）



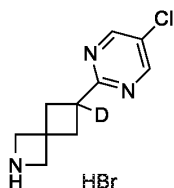
在 100 mL 单口瓶中加入化合物 **2-2**(1.0 g, 47.1 mmol)溶解于 Toluene (10.0 mL)中，随后向反应液中缓慢加入三苯基膦（1.83 g, 70.7 mmol）、咪唑（477 mg, 70.7 mmol）、单质碘（1.43 g, 56.5 mmol），将反应体系升温至 120 °C加热搅拌 1 小时。反应液冷却后，用硅藻土进行过滤，乙酸乙酯（20.0 mL）淋洗，母液旋干拌样，用硅胶柱分离纯化(石油醚:乙酸乙酯(V/V)=1:0-20:1)，得到目标化合物 6-氘代-6-碘-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-羧酸叔丁酯（化合物 **2-3**）（1.0 g，收率 65.8%）。

第三步：6-(5-氯嘧啶-2-基)-6-氘代-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-羧酸叔丁酯（化合物 **2-4**）



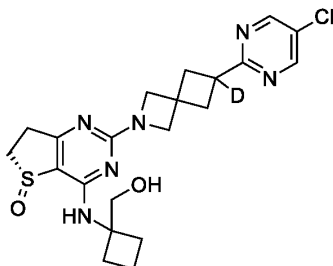
在 250.0 mL 三口瓶中加入化合物 **2-3** (6.0 g, 186 mmol) 和 锌粉(1.2 g, 372 mmol)溶解在 DMAC(30.0 mL)和 THF (30.0 mL) 的混合溶剂中, 体系用 N₂ 氛围置换三次, 随后向反应液中缓慢加入三甲基氯硅烷 (200 mg, 37.2 mmol), 反应体系于室温条件下搅拌半小时, 向反应液中加入用 DMAC(30.0 mL)和 THF (300.0 mL) 溶解的 5-氯-2-碘嘧啶 (2.23 g, 186 mmol) 以及 Pd(dppf)Cl₂(336 mg, 9.3 mmol), 加料完毕后将体系升温至 90°C 加热搅拌过夜, 待反应液冷却后, 将反应液用硅藻土进行过滤, 母液中加入饱和 NH₄Cl 溶液(aq. 50.0 mL), 乙酸乙酯 (50.0 mL) 萃取, 有机相用饱和食盐水 (50.0 mL) 洗涤萃取, 所得有机相用无水硫酸钠干燥后过滤, 母液旋干拌样, 用硅胶柱分离纯化(石油醚:乙酸乙酯(V/V)=30:1-10:1), 得到目标化合物 6-(5-氯嘧啶-2-基)-6-氘代-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-羧酸叔丁酯 (化合物 **2-4**) (3.7 g 收率 65%)。

第四步: 6-(5-氯嘧啶-2-基)-6-氘代-2-氮杂螺[3.3]庚烷氢溴化物 (化合物 **2-5**)

**2-5**

在 10.0 mL 单口瓶中加入化合物 **2-4**(1.7 g, 54.8 mmol)溶解在 DCM(20.0 mL)中, 向反应液中缓慢加入三溴化硼 (1.6 g, 65.7 mmol), 反应体系于室温条件下搅拌 2 小时。反应液直接旋干, 得到目标化合物 6-(5-氯嘧啶-2-基)-6-氘代-2-氮杂螺[3.3]庚烷氢溴化物 (化合物 **2-5**)。

第五步: 2-(6-(5-氯嘧啶-2-基)-6-氘代-2-氮杂螺[3.3]庚-2-基)-4-((1-(羟甲基)环丁基)氨基)-6,7-二氢噻吩并[3,2-d]嘧啶-5-氧化物

**2**

在 10 mL 单口瓶中加入化合物 **2-5** (1.15 g, 55.3 mmol) 溶于 THF(20.0 mL)和 H₂O(10.0 mL)混合溶剂中, 随后向反应液中加入 DIEA(2.56 g, 276.5 mmol), 搅拌十分钟后向反应液中加入(5R)-2-氯-4-((1-(羟甲基)环丁基)氨基)-6,7-二氢噻吩并[3,2-d]嘧啶 5-氧化物 **6A** (683 mg, 33.2 mmol), 将体系升温至 85°C 搅拌过夜。待反应液冷却后, 向反应液中加入 H₂O(20.0 mL), DCM (20.0 mL) 萃取两次, 合并有机相后加入无水硫酸钠 (20.0 g) 干燥过滤, 母液旋干拌样, 用硅胶柱分离纯化, 得到目标化合物 (R)-2-(6-(5-氯嘧啶-2-基)-6-氘代-2-氮杂螺[3.3]庚-2-基)-4-((1-(羟甲基)环丁基)氨基)-6,7-二氢噻吩并[3,2-d]嘧啶-5-氧化物 (目标化合物 **2**) (604 mg, 收率 55%)。

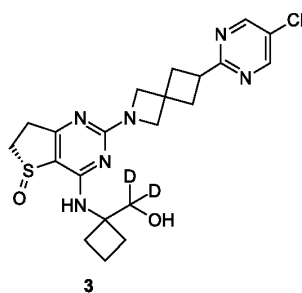
LC-MS, M/Z (ESI): 462.39 (M+1)。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.61 (s, 2H), 5.86 (s, 1H), 5.46 (d, 1H), 4.17 (d, 4H), 3.83 (s, 2H), 3.64 – 3.52 (m, 1H), 3.45 – 3.35 (m, 1H), 3.01 (dt, 2H), 2.63 (q, 4H), 2.33 (d, 2H), 2.23 – 2.10 (m, 2H), 2.05 – 1.84 (m, 2H).

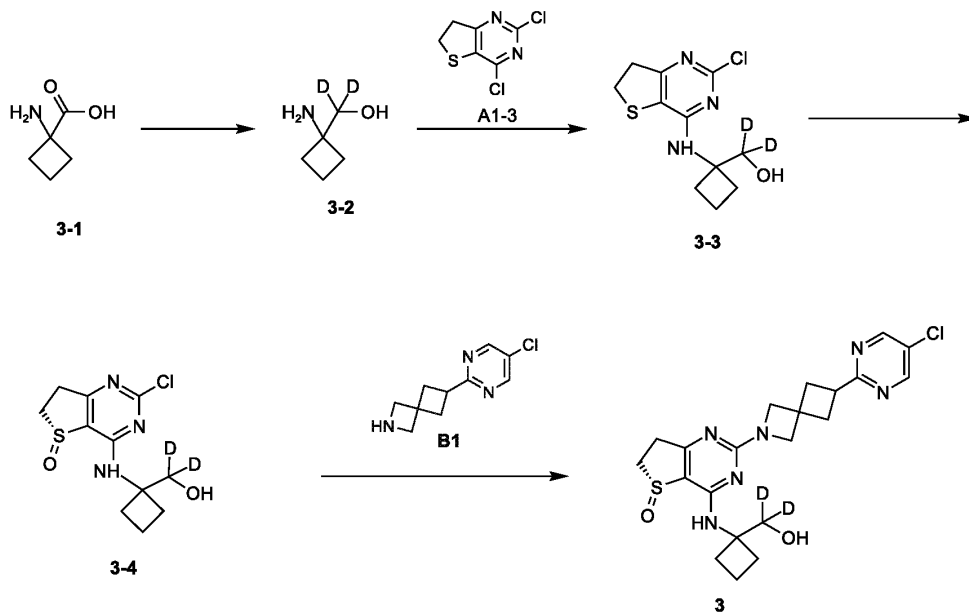
实施例 3: 目标化合物 **3** 的制备

(R)-2-(6-(5-氯嘧啶-2-基)-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-基)-4-((1-(羟甲基-d₂)环丁基)氨基)-6,7-二氢噻吩并[3,2-d]嘧啶-5-氧化 (目标化合物 **3**)

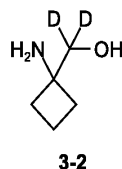
31



目标化合物 **3** 的合成路线如下所示：

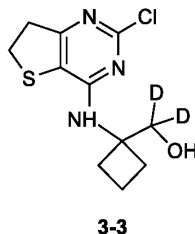


第一步：(1-氨基环丁基)甲烷-d2-醇(化合物 **3-2**)的合成



将 1-氨基环丁羧酸(化合物 **3-1**) (15.0 g, 130 mmol)溶于无水四氢呋喃(500 mL)，冰水浴冷却到 0℃，小心加入氘代氢化锂铝(9.89 g, 260 mmol)，25℃反应 10 小时。将反应液冷却至 0℃，氮气流保护下小心缓慢加入十水硫酸钠(20.0 g, 65.1 mmol) 淬灭，无水硫酸钠干燥，过滤，浓缩旋干，得到黄色油状化合物(1-氨基环丁基)甲烷-d2-醇(化合物 **3-2**) (14.5 g, 粗产物，直接用于下一步)。

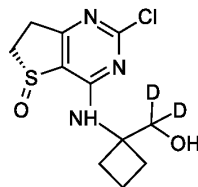
第二步：(1-((2-氯-6,7-二氢噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-基)氨基)环丁基)甲烷-d2-醇（化合物 **3-3**）的合成



将 2,4-二氯-6,7-二氢噻吩并[3,2-d]嘧啶(化合物 **A1-3**) (22.0 g, 104 mmol)和(1-氨基环丁基)甲烷-d2-醇 (12.9 g, 125 mmol)溶解在乙腈(400 mL)中，加入三乙胺(31.7 g, 313 mmol, 43.6 mL)，80℃条件下反应 10 小

时。将反应液加入饱和碳酸氢钠溶液(400 ml), 用乙酸乙酯(900 mL)萃取 3 次, 饱和食盐水(1000 ml)洗涤, 硫酸钠干燥, 浓缩, 粗品用硅胶柱分离纯化(石油醚:乙酸乙酯 (V/V) =5:1-1:1)得到目标化合物化合物1-((2-氯-6,7-二氢噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-基)氨基)环丁基)甲烷-d2-醇(化合物 3-3) (6.00 g, 产率 21.4%)。

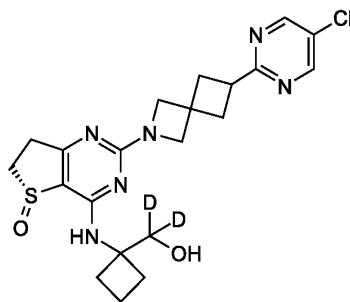
第三步: (R)-2-氯-4-((1-(羟甲基-d2)环丁基)氨基)-6,7-二氢噻吩并[3,2-d]嘧啶 5-氧化 (化合物 3-4)



3-4

将1-((2-氯-6,7-二氢噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-基)氨基)环丁基)甲烷-d2-醇(3-3) (5.00 g, 18.0 mmol), S-(-)-1,1'-Bi-2-萘酚(515 mg, 1.80 mmol)溶解在二氯甲烷(50 mL)中, 加入四异丙氧化钛 (255 mg, 900 μ mol, 265 μ L) 和水(324 mg, 18.0 mmol, 324 μ L), 20°C条件下反应 1 小时。冷却至 0°C, 再加入 70%过氧叔丁醇水溶液(2.43 g, 18.9 mmol, 2.59 mL, 70%), 25°C条件下反应 1.5 小时。将反应液中析出产品固体过滤, 滤饼用乙酸乙酯 (10 mL)洗涤 2 次, 干燥, 得到目标化合物化合物(R)-2-氯-4-((1-(羟甲基-d2)环丁基)氨基)-6,7-二氢噻吩并[3,2-d]嘧啶 5-氧化 (目标化合物 3-4) (4.60 g, 产率 88.5%)。

第四步: (R)-2-(6-(5-氯嘧啶-2-基)-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-基)-4-((1-(羟甲基-d2)环丁基)氨基)-6,7-二氢噻吩并[3,2-d]嘧啶-5-氧化 (目标化合物 3) 的合成



3

将 6-(5-氯嘧啶-2-基)-2-氮杂螺[3.3]庚基溴酸盐(中间体 B1) (1.20 g, 4.13 mmol) 和二异丙基乙胺 (2.23 g, 17.2 mmol, 3.00 mL) 加入到含有(R)-2-氯-4-((1-(羟甲基-d2)环丁基)氨基)-6,7-二氢噻吩并[3,2-d]嘧啶 5-氧化(64.4 mg, 219 μ mol)的 1,4 二氧六环(30 mL)溶液中, 缓慢升温至 100°C反应 3 小时。反应液浓缩旋干, 粗产物用硅胶柱分离纯化(二氯甲烷:甲醇 (V/V) =1:0-10:1), 得到目标化合物(R)-2-(6-(5-氯嘧啶-2-基)-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-基)-4-((1-(羟甲基-d2)环丁基)氨基)-6,7-二氢噻吩并[3,2-d]嘧啶-5-氧化物(化合物 3) (1.00 g, 收率 60.8%)。

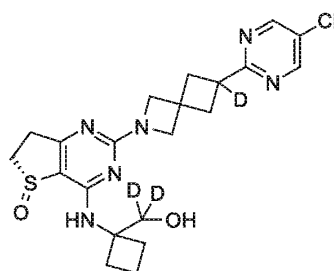
LC-MS, M/Z (ESI): 463.2 [M+H]⁺

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 8.62 (s, 2H), 6.25 (br s, 1H), 4.95-5.82 (m, 1H), 3.99-4.39 (m, 4H), 3.57-3.75 (m, 2H), 3.33-3.44 (m, 1H), 2.94-3.12 (m, 2H), 2.65 (br m, 4H), 2.15-2.34 (m, 4H), 1.82-1.97 (m, 2H)。

实施例 4: 化合物 4 的合成

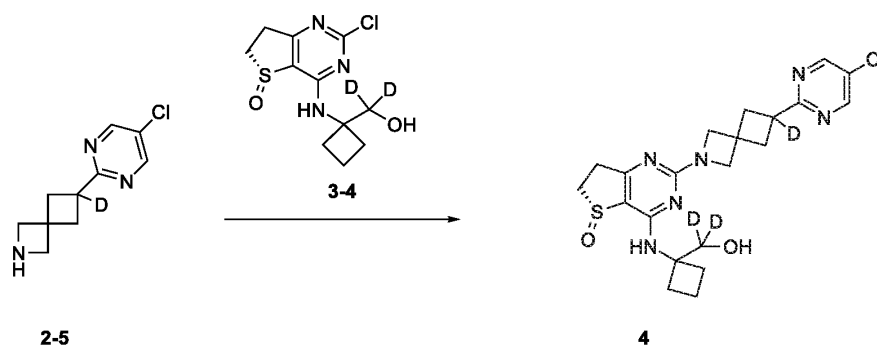
2-[6-(5-氯嘧啶-2-基)-6-氘代-2-氮杂螺[3.3]庚-2-基]-4-((1-(二氘代羟甲基)环丁基)氨基)-6,7-二氢噻吩并[3,2-d]嘧啶-5-氧化物 (化合物 4)

33



4

合成路线如下：



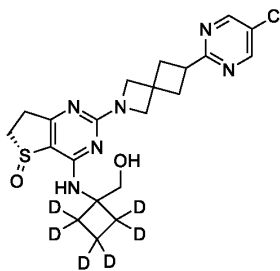
在 100 mL 单口瓶中加入化合物 2-5 的溴化合物 (700 mg, 3.35 mmol) 溶于 THF(5.0 mL) 和 H₂O(5.0 mL) 混合溶剂中, 随后向反应液中加入 DIEA(2.14 g, 16.75 mmol), 搅拌十分钟后向反应液中加入化合物 3-4 (574 mg, 2.1 mmol), 将体系升温至 85°C 搅拌过夜。待反应液冷却后, 向反应液中加入 H₂O(10.0 mL), DCM (10.0 mL) 萃取两次, 合并有机相后加入无水硫酸钠 (10.0 g) 干燥过滤, 母液旋干拌样, 用硅胶柱分离纯化得到目标化合物(R)-2-[6-(5-氯嘧啶-2-基)-6-氘代-2-氮杂螺[3.3]庚-2-基]-4-((二氘代羟甲基)环丁基)氨基)-6,7-二氢噻吩并[3,2-d]嘧啶-5-氧化物 (化合物 4) (740 mg, 收率 80%)。

LC-MS, M/Z (ESI): 464.2 (M+1)。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.61 (s, 2H), 5.87 (s, 1H), 5.42 (s, 1H), 4.17 (d, 4H), 3.64-3.53 (m, 1H), 3.44 - 3.35 (m, 1H), 3.07 - 2.94 (m, 2H), 2.63 (q, 4H), 2.32 (d, 2H), 2.23 - 2.10 (m, 2H), 2.03 - 1.82 (m, 2H)。

实施例 5: 化合物 7 的合成

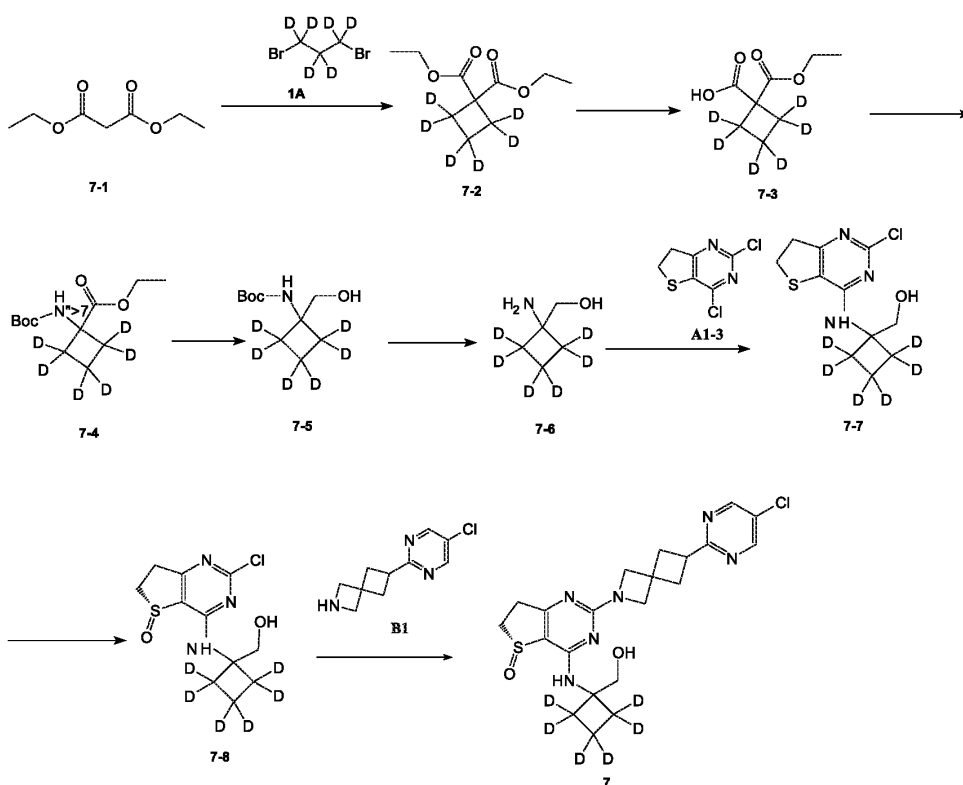
(R)-2-(6-(5-氯嘧啶-2-基)-2-氮杂螺[3.3]庚-2-基)-4-((1-(羟甲基)环丁基-2,2,3,3,4,4-d6)氨基)-6,7-二氢噻吩并[3,2-d]嘧啶-5-氧化物 (目标化合物 7)



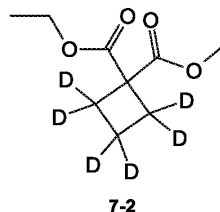
7

目标化合物 7 的合成路线如下所示：

34

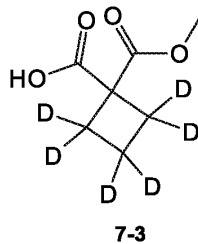


第一步：环丁烷-1,1-二羧酸二乙酯-d₆ (7-2) 的合成



将丙二酸二乙酯 (7-1) (1.54 g, 9.62 mmol, 1.46 mL) 和 1,3-二溴丙烷-1,1,2,2,3,3-d₆ (1A) (2.00 g, 9.62 mmol) 溶于无水叔丁醇 (10.0 mL) 中, 冰水浴冷却到 0°C, 然后加入叔丁醇钠 (1.00 M, 21.1 mL, 2.20 eq), 反应在 90°C 下搅拌 4 小时。反应完成后, 将反应液浓缩旋干, 然后加水 (10.0 mL) 稀释, 用二氯甲烷 (10.0 mL) 萃取, 合并有机相, 用饱和食盐水 (10.0 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 粗品用硅胶柱分离纯化 (石油醚: 乙酸乙酯 (V/V) = 1/0 - 10/1), 得到化合物环丁烷-1,1-二羧酸二乙酯-d₆ (7-2) (950 mg, 产率 47.8%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 4.10-4.28 (m, 4H), 1.24 (t, 6H)。

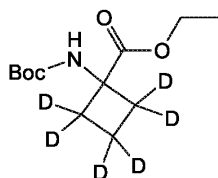
第二步：1-(乙氧羰基)环丁烷-1-羧酸-2,2,3,3,4,4-d₆ 酸 (7-3) 的合成



将环丁烷-1,1-二羧酸二乙酯-d₆ (7-2) (950 mg, 4.61 mmol) 溶于乙醇 (6.00 mL) 中, 冰水浴冷却到

0°C, 小心加入氢氧化钾水溶液 (1.80 M, 2.81 mL), 反应在 0°C 下搅拌 5 小时, 然后在 25°C 下搅拌 35 小时。反应完成后, 将反应液浓缩旋干, 用水 (5.00 mL) 稀释, 然后用 1.00 M 稀盐酸调节 pH 至 2, 再用乙酸乙酯 (30.0 mL) 萃取三次, 合并有机相, 用饱和食盐水 (10.0 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩旋干, 得到化合物 1-(乙氧羰基)环丁烷-1-羧酸-2,2,3,3,4,4-d6 酸 (7-3) (470 mg, 产率 57.2%)。

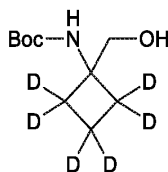
第三步: 1-((叔丁氧羰基)氨基)环丁烷-1-羧酸乙酯-2,2,3,3,4,4-d6 (7-4) 的合成



7-4

将 1-(乙氧羰基)环丁烷-1-羧酸-2,2,3,3,4,4-d6 酸 (7-3) (470 mg, 2.64 mmol) 溶于无水叔丁醇 (10.0 mL) 中, 加入叠氮磷酸二苯酯 (762 mg, 2.77 mmol, 597 μ L) 和三乙胺 (374 mg, 2.90 mmol, 505 μ L), 反应在 25°C 下搅拌 0.5 小时, 然后在 100°C 下搅拌 4 小时。反应完成后, 将反应液用水 (10.0 mL) 稀释, 然后用乙酸乙酯 (30.0 mL) 萃取三次, 合并有机相, 分别用 5% 的柠檬酸水溶液 (20.0 mL)、饱和碳酸氢钠 (20.0 mL)、食盐水 (30.0 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 粗品用硅胶板分离纯化 (石油醚: 乙酸乙酯 (V/V)=10:1), 得到化合物 1-((叔丁氧羰基)氨基)环丁烷-1-羧酸乙酯-2,2,3,3,4,4-d6 (7-4) (200 mg, 产率 30.4%)。

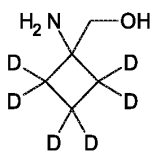
第四步: 叔丁基(1-(羟甲基)环丁基-2,2,3,3,4,4-d6)氨基甲酸酯 (7-5) 的合成



7-5

将 1-((叔丁氧羰基)氨基)环丁烷-1-羧酸乙酯-2,2,3,3,4,4-d6 (7-4) (200 mg, 802 μ mol) 溶于无水四氢呋喃 (10.0 mL) 中, 冰水浴冷却到 0°C, 小心加入硼氢化锂溶液 (2.00 M, 1.60 mL), 反应在 0°C 下搅拌 0.5 小时, 然后在 25°C 下搅拌 1.5 小时。反应完成后, 将反应液冷却至 10°C, 氮气流保护下小心缓慢加入 1M 柠檬酸 (5.00 mL) 淬灭, 然后用乙酸乙酯 (30.0 mL) 萃取三次, 合并有机相, 用饱和碳酸氢钠 (20.0 mL) 和食盐水 (30.0 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩旋干, 得到化合物叔丁基(1-(羟甲基)环丁基-2,2,3,3,4,4-d6)氨基甲酸酯 (7-5) (200 mg, 粗产物)。直接用于下一步。

第五步: (1-氨基环丁基-2,2,3,3,4,4-d6)甲醇盐酸盐 (7-6) 的合成

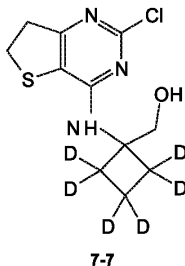


7-6

将叔丁基(1-(羟甲基)环丁基-2,2,3,3,4,4-d6)氨基甲酸酯 (7-5) (200 mg, 964 μ mol) 溶于无水二氧六环 (10.0 mL) 中, 小心加入盐酸二氧六环溶液 (2.00 M, 9.65 mL), 反应在 25°C 搅拌 1 小时。反应完成后, 将反应液浓缩旋干, 得到化合物(1-氨基环丁基-2,2,3,3,4,4-d6)甲醇盐酸盐 (7-6) (200 mg, 粗产物)。直接用于下一步。

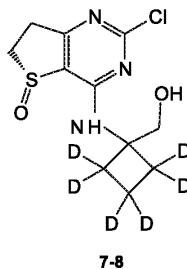
36

第六步：(1-((2-氯-6,7-二氢噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-基)氨基)环丁基-2,2,3,3,4,4-d6)甲醇 (7-7) 的合成



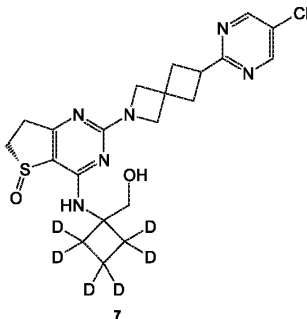
将(1-氨基环丁基-2,2,3,3,4,4-d6)甲醇盐酸盐 (7-6) (200 mg, 1.39 mmol, HCl) 和 2,4-二氯-6,7-二氢噻吩并[3,2-d]嘧啶 (A1-3) (288 mg, 1.39 mmol) 溶解在乙腈 (10.0 mL) 中, 加入三乙胺 (704 mg, 6.96 mmol, 968 μ L), 反应在 80°C 搅拌 2 小时。反应完成后, 将反应液用水 (10.0 mL) 稀释, 然后用乙酸乙酯 (30.0 mL) 萃取 3 次, 合并有机相, 用饱和食盐水 (30.0 mL) 洗涤, 硫酸钠干燥, 浓缩, 粗品用硅胶柱分离纯化 (石油醚:乙酸乙酯 (V/V) = 5:1 - 1:1), 得到化合物(1-((2-氯-6,7-二氢噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-基)氨基)环丁基-2,2,3,3,4,4-d6)甲醇 (7-7) (70.0 mg, 产率 16.2%)。LC-MS, M/Z (ESI): 278.0 [M+H]⁺。

第七步: (R)-2-氯-4-((1-(羟甲基)环丁基-2,2,3,3,4,4-d6)氨基)-6,7-二氢噻吩并[3,2-d]嘧啶 5-氧化物 (7-8) 的合成



将(1-((2-氯-6,7-二氢噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-基)氨基)环丁基-2,2,3,3,4,4-d6)甲醇 (7-7) (60.0 mg, 194 μ mol) 和(S)-(-)-1,1-联-2-萘酚 (11.1 mg, 38.8 μ mol) 溶解在二氯甲烷 (10.0 mL) 中, 然后加入四异丙氧钛 (5.52 mg, 19.4 μ mol, 5.74 μ L) 和水 (3.50 mg, 194 μ mol, 3.50 μ L), 反应在 20°C 搅拌 1 小时, 然后冷却至 0°C, 再加入 70% 的过氧叔丁醇水溶液 (26.2 mg, 204 μ mol, 27.9 μ L, 70.0%), 反应在 25°C 搅拌 1.5 小时。反应完成后, 向反应液中加入饱和亚硫酸钠水溶液 (10.0 mL) 淬灭反应, 然后浓缩旋干, 粗品用硅胶柱分离纯化 (二氯甲烷:甲醇 (V/V) = 1:0 - 10:1), 得到化合物(R)-2-氯-4-((1-(羟甲基)环丁基-2,2,3,3,4,4-d6)氨基)-6,7-二氢噻吩并[3,2-d]嘧啶 5-氧化物 (7-8) (40.0 mg, 产率 70.0%)。LC-MS, M/Z (ESI): 294.0 [M+H]⁺。

第八步: (R)-2-氯-4-((1-(羟甲基)环丁基-2,2,3,3,4,4-d6)氨基)-6,7-二氢噻吩并[3,2-d]嘧啶 5-氧化物 (目标化合物 7) 的合成

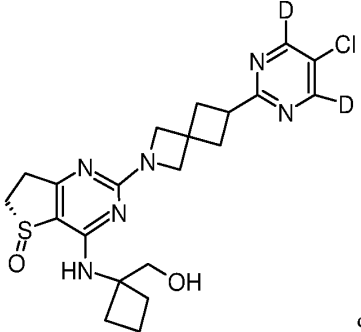
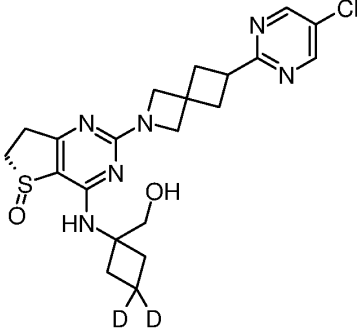
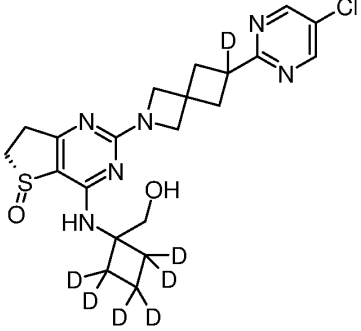


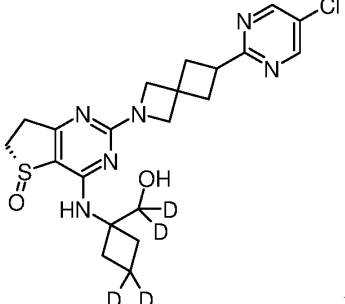
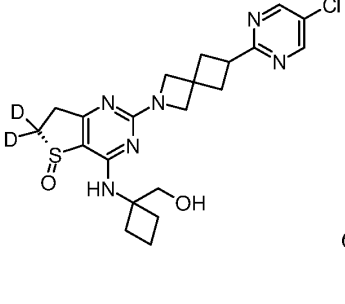
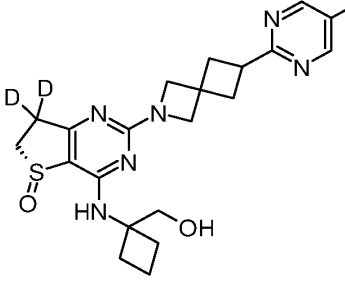
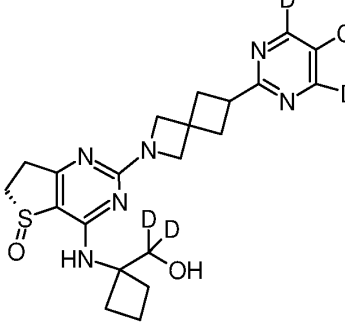
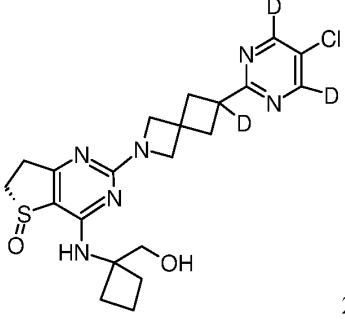
将(R)-2-氯-4-((1-(羟甲基)环丁基-2,2,3,3,4,4-d6)氨基)-6,7-二氢噻吩并[3,2-d]嘧啶 5-氧化物 (7-8) (40.0 mg, 136 μ mol) 溶解在 1,4-二氧六环 (5.00 mL) 溶液中, 然后 6-(5-氯嘧啶-2-基)-2-氮杂螺[3.3]庚烷氢溴酸

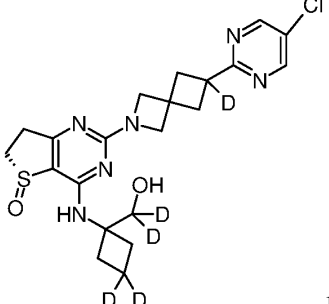
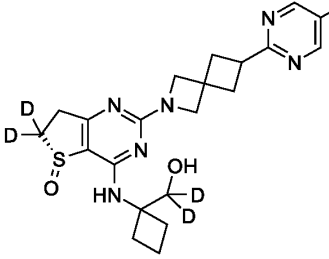
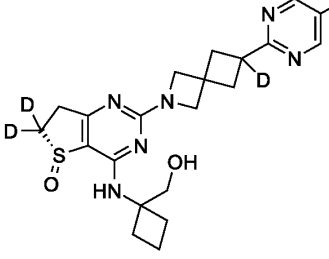
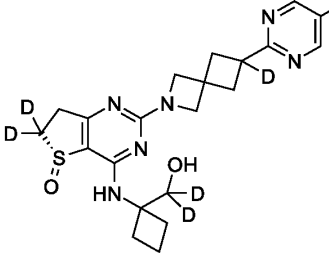
盐 (**B1**) (47.4 mg, 163 μmol , HBr) 和二异丙基乙胺 (87.9 mg, 680 μmol , 118 μL)，反应在 100°C 搅拌 2 小时。反应完成后，将反应液浓缩旋干，粗产物采用高效液相色谱法分离纯化，分离方法为 (柱子: Boston Green ODS 150 *30 mm *5 μm ; 溶剂: A = 水+0.05 体积甲酸 (99%)，B = 乙腈; 梯度: 15%-45%，11 分钟)，得到化合物(R)-2-(6-(5-氯嘧啶-2-基)-2-氮杂螺[3.3]庚-2-基)-4-((1-(羟甲基)环丁基-2,2,3,3,4,4-d6)氨基)-6,7-二氢噻吩并[3,2-d]嘧啶-5-氧化物 (化合物 7) (17.0 mg, 产率 27.6%)。

LC-MS, M/Z (ESI): 467.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.63 (s, 2H), 5.81 (s, 1H), 4.01-4.37 (m, 4H), 3.85 (s, 2H), 3.54-3.74 (m, 2H), 3.35-3.54 (m, 1H), 2.88-3.17 (m, 2H), 2.55-2.77 (m, 4H)

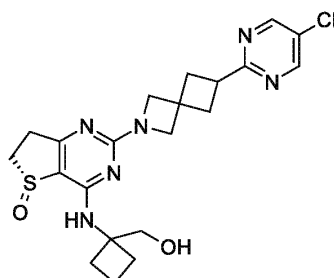
实施例 6: 下述各化合物的合成参考实施例 1 的制备方法:

结构	名称	LCMS	H-NMR
 9	(R)-2-(6-(5-氯 (4,6-d2) 嘧啶-2-基)-2-氮杂螺[3.3]庚-2-基)-4-((1-(羟甲基)环丁基)氨基)-6,7-二氢噻吩并[3,2-d]嘧啶-5-氧化物	463	^1H NMR (400 MHz, DMSO_d6) δ = 7.33 (s, 1H), 4.87 (m, 1H), 4.12 (s, 2H), 3.95 (s, 2H), 3.64-3.72 (m, 3H), 3.36-3.42 (m, 1H), 3.16-3.23 (m, 1H), 2.82-2.94 (m, 2H), 2.58-2.65 (m, 3H), 2.37 (br d, 2H), 2.30 (br s, 1H), 2.10-2.15 (m, 2H), 1.71-1.82 (m, 2H)。
 11	(R)-2-(6-(5-氯嘧啶-2-基)-2-氮杂螺[3.3]庚-2-基)-4-((1-(羟甲基)环丁基-3,3-d2)氨基)-6,7-二氢噻吩并[3,2-d]嘧啶-5-氧化物	463	^1H NMR (400 MHz, DMSO_d6) δ = 8.87 (s, 2H), 7.33 (s, 1H), 4.87 (m, 1H), 4.12 (s, 2H), 3.95 (s, 2H), 3.64-3.72 (m, 3H), 3.36-3.42 (m, 1H), 3.16-3.23 (m, 1H), 2.82-2.94 (m, 2H), 2.58-2.65 (m, 3H), 2.37 (br d, 2H), 2.30 (br s, 1H), 2.10-2.15 (m, 2H)。
 10	(R)-2-(6-(5-氯嘧啶-2-基)-6-氘代-2-氮杂螺[3.3]庚-2-基)-4-((1-(羟甲基)环丁基-2,2,3,3,4,4-d6)氨基)-6,7-二氢噻吩并[3,2-d]嘧啶-5-氧化物	468	LC-MS, M/Z (ESI): 467.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.63 (s, 2H), 5.81 (s, 1H), 4.01-4.37 (m, 4H), 3.85 (s, 2H), 3.54-3.74 (m, 2H), 2.88-3.17 (m, 2H), 2.55-2.77 (m, 4H)

 14	(R)-2-(6-(5-氯嘧啶-2-基)-2-氮杂螺[3.3]庚-2-基)-4-((1-(羟甲基-d2)环丁基-3,3-d2)氨基)-6,7-二氢噻吩并[3,2-d]嘧啶-5-氧化物	465	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ = 8.87 (s, 2H), 7.33 (s, 1H), 4.87 (m, 1H), 4.12 (s, 2H), 3.64-3.72 (m, 3H), 3.36-3.42 (m, 1H), 3.16-3.23 (m, 1H), 2.82-2.94 (m, 2H), 2.58-2.65 (m, 3H), 2.37 (br d, 2H), 2.30 (br s, 1H), 2.10-2.15 (m, 2H)。
 6	(R)-2-(6-(5-氯嘧啶-2-基)-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-基)-4-((1-(羟甲基)环丁基)氨基)(6,6-d2)-6,7-二氢噻吩并[3,2-d]嘧啶-5-氧化物	463	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ = 8.87 (s, 2H), 7.33 (s, 1H), 4.87 (m, 1H), 4.12 (s, 2H), 3.64-3.72 (m, 3H), 3.36-3.42 (m, 1H), 3.16-3.23 (m, 1H), 2.82-2.94 (m, 2H), 2.58-2.65 (m, 3H), 2.37 (br d, 2H), 2.30 (br s, 1H), 2.10-2.15 (m, 2H), 1.71-1.82 (m, 2H)。
 5	(R)-2-(6-(5-氯嘧啶-2-基)-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-基)-4-((1-(羟甲基)环丁基)氨基)(7,7-d2)-6,7-二氢噻吩并[3,2-d]嘧啶-5-氧化物	463	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ = 8.87 (s, 2H), 7.33 (s, 1H), 4.87 (m, 1H), 4.12 (s, 2H), 3.95 (s, 2H), 3.64-3.72 (m, 1H), 3.36-3.42 (m, 1H), 3.16-3.23 (m, 1H), 2.82-2.94 (m, 2H), 2.58-2.65 (m, 3H), 2.37 (br d, 2H), 2.30 (br s, 1H), 2.10-2.15 (m, 2H), 1.71-1.82 (m, 2H)。
 23	(R)-2-(6-(5-氯(4,6-d2)嘧啶-2-基)-2-氮杂螺[3.3]庚-2-基)-4-((1-(羟甲基-d2)环丁基)氨基)-6,7-二氢噻吩并[3,2-d]嘧啶-5-氧化物	465	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ = 7.33 (s, 1H), 4.87 (m, 1H), 3.95 (s, 2H), 3.64-3.72 (m, 3H), 3.36-3.42 (m, 1H), 3.16-3.23 (m, 1H), 2.82-2.94 (m, 2H), 2.58-2.65 (m, 3H), 2.37 (br d, 2H), 2.30 (br s, 1H), 2.10-2.15 (m, 2H), 1.71-1.82 (m, 2H)。
 22	(R)-2-(6-(5-氯(4,6-d2)嘧啶-2-基)-6-氘代-2-氮杂螺[3.3]庚-2-基)-4-((1-(羟甲基)环丁基)氨基)-6,7-二氢噻吩并[3,2-d]嘧啶-5-氧化物	464	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ = 7.33 (s, 1H), 4.87 (m, 1H), 4.12 (s, 2H), 3.95 (s, 2H), 3.64-3.72 (m, 2H), 3.36-3.42 (m, 1H), 3.16-3.23 (m, 1H), 2.82-2.94 (m, 2H), 2.58-2.65 (m, 3H), 2.37 (br d, 2H), 2.30 (br s, 1H), 2.10-2.15 (m, 2H), 1.71-1.82 (m, 2H)。

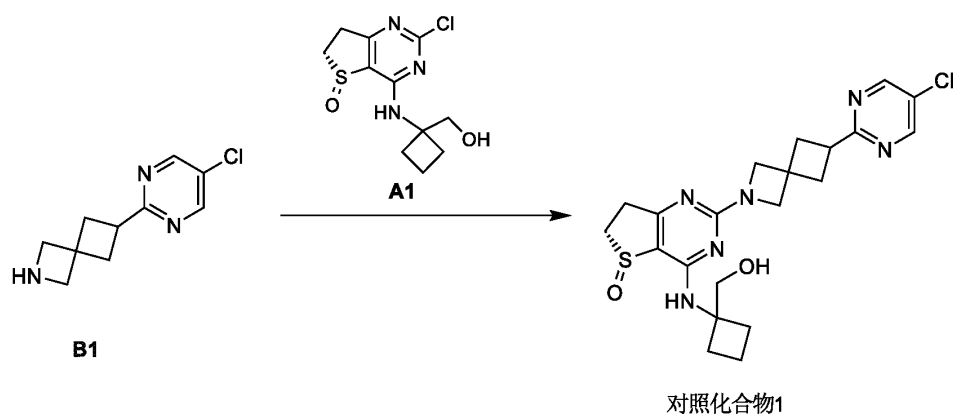
 13	(R)-2-(6-(5-氯嘧啶-2-基)-6-氘代-2-氮杂螺[3.3]庚-2-基)-4-((1-(羟甲基-d2)环丁基-3,3-d2)氨基)-6,7-二氢噻吩并[3,2-d]嘧啶-5-氧化物	466	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ = 8.87 (s, 2H), 7.33 (s, 1H), 4.87 (m, 1H), 4.12 (s, 2H), 3.64-3.72 (m, 2H), 3.36-3.42 (m, 1H), 3.16-3.23 (m, 1H), 2.82-2.94 (m, 2H), 2.58-2.65 (m, 3H), 2.37 (br d, 2H), 2.30 (br s, 1H), 2.10-2.15 (m, 2H)。
 17	(R)-2-(6-(5-氯嘧啶-2-基)-2-氮杂螺[3.3]庚-2-基)-4-((1-(羟甲基-d2)环丁基)氨基)-(6,6-d2)-6,7-二氢噻吩并[3,2-d]嘧啶-5-氧化物	465	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ = 8.87 (s, 2H), 7.33 (s, 1H), 4.87 (m, 1H), 3.64-3.72 (m, 3H), 3.36-3.42 (m, 1H), 3.16-3.23 (m, 1H), 2.82-2.94 (m, 2H), 2.58-2.65 (m, 3H), 2.37 (br d, 2H), 2.30 (br s, 1H), 2.10-2.15 (m, 2H), 1.71-1.82 (m, 2H)。
 18	(R)-2-(6-(5-氯嘧啶-2-基)-6-氘代-2-氮杂螺[3.3]庚-2-基)-4-((1-(羟甲基)环丁基)氨基)-(6,6-d2)-6,7-二氢噻吩并[3,2-d]嘧啶-5-氧化物	464	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ = 8.87 (s, 2H), 7.33 (s, 1H), 4.87 (m, 1H), 4.12 (s, 2H), 3.64-3.72 (m, 2H), 3.36-3.42 (m, 1H), 3.16-3.23 (m, 1H), 2.82-2.94 (m, 2H), 2.58-2.65 (m, 3H), 2.37 (br d, 2H), 2.30 (br s, 1H), 2.10-2.15 (m, 2H), 1.71-1.82 (m, 2H)。
 19	(R)-2-(6-(5-氯嘧啶-2-基)-6-氘代-2-氮杂螺[3.3]庚-2-基)-4-((1-(羟甲基-d2)环丁基)氨基)-(6,6-d2)-6,7-二氢噻吩并[3,2-d]嘧啶-5-氧化物	466	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ = 8.87 (s, 2H), 7.33 (s, 1H), 4.87 (m, 1H), 3.64-3.72 (m, 2H), 3.36-3.42 (m, 1H), 3.16-3.23 (m, 1H), 2.82-2.94 (m, 2H), 2.58-2.65 (m, 3H), 2.37 (br d, 2H), 2.30 (br s, 1H), 2.10-2.15 (m, 2H), 1.71-1.82 (m, 2H)。

对照化合物 1 的合成:

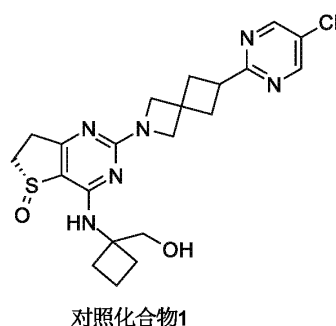


对照化合物1

合成路线如下:



第一步：(R)-2-(6-(5-氯嘧啶-2-基)螺[3.3]庚烷-2-基)-5-氧化-(6,7-二氢噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-基)氨基-环丁基-甲醇(对照化合物 1)的合成

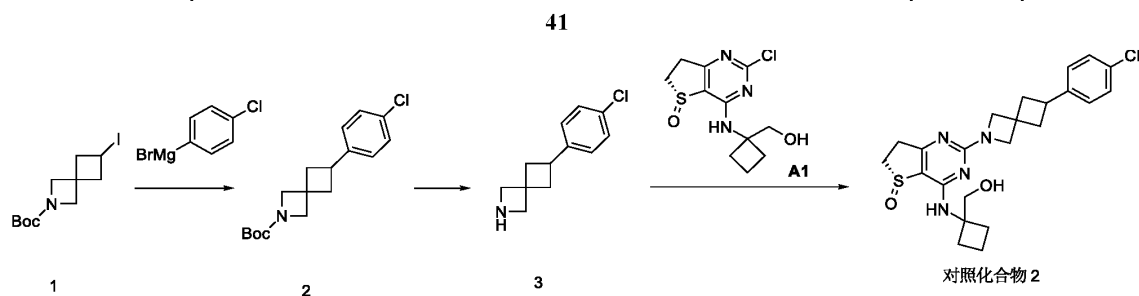


将 6-(5-氯嘧啶-2-基)-2-氮杂螺[3.3]庚烷(中间体 B1) (60.0 mg, 219 μmol) 和二异丙基乙胺 (141 mg, 1.10 mmol) 加入到含有(R)-2-氯-4-((1-(羟甲基)环丁基)氨基)-6,7-二氢噻吩并[3,2-d]嘧啶 5-氧化(64.4 mg, 219 μmol)的 1,4 二氧六环(10 mL)溶液中, 缓慢升温至 100℃反应 3 小时。用二氯甲烷(60 mL)萃取三次, 硫酸钠干燥, 浓缩, 粗产物采用反相高效液相色谱法(色谱柱: Waters Xbridge 150*25mm* 5 μm ; 溶剂: A=水+0.05%氨水, B=乙腈; 梯度(乙腈): 18%-48%, 9 分钟)进行纯化得到化合物(R)-2-(6-(5-氯嘧啶-2-基)螺[3.3]庚烷-2-基)-5-氧化-(6,7-二氢噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-基)氨基-环丁基-甲醇(对照化合物 1)。LC-MS, M/Z (ESI): 461.3 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 8.87 (s, 2H), 7.33 (s, 1H), 4.87 (m, 1H), 4.12 (s, 2H), 3.95 (s, 2H), 3.64-3.72 (m, 3H), 3.36-3.42 (m, 1H), 3.16-3.23 (m, 1H), 2.82-2.94 (m, 2H), 2.58-2.65 (m, 3H), 2.37 (br d, 2H), 2.30 (br s, 1H), 2.10-2.15 (m, 2H), 1.71-1.82 (m, 2H)。

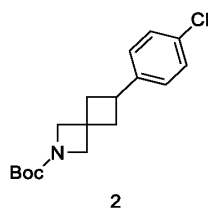
对照化合物 2 的合成:



合成路线如下:

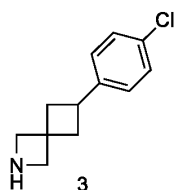


第一步：6-碘-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-羧酸叔丁酯的合成



将 6-碘-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-羧酸叔丁酯(10 g, 30.9 mmol)、4-氯苯基溴化镁(25.8 mL, 62.0 mmol, 2.4M in THF)和 Pd(dppf)Cl₂ (2.2 g, 3.1 mmol)依次加入到 100 mL 的无水 THF 中, 氮气保护下于 50℃ 反应 16h, 反应体系冷却至室温后浓缩, 所得粗品通过硅胶柱纯化 (PE/EA=6/1) 得到叔丁基 6-碘-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-羧酸酯(8.1 g, 黄色油状物)。

第二步：6-(4-氯苯基)-2-氮杂螺[3.3]庚烷的合成



将 6-碘-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-羧酸叔丁酯(4.5 g, 14.6 mmol)和 BBr₃ (5.5 g, 22 mmol)依次加入到 100 mL 的干燥 DCM 中, 于室温下反应 4 小时, 反应体系浓缩得粗品 6.1 g 浅黄色油状物, 直接用于下步纯化。

第三步：(R)-2-(6-(4-氯苯基)-2-基)-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-基)-4-((1-(羟甲基-d2)环丁基)氨基)-6,7-二氢噻吩并[3,2-d]嘧啶 5-氧化 (对照化合物 2)



将中间体 A1 (3.7 g, 13.1 mmol)、6-(4-氯苯基)-2-氮杂螺[3.3]庚烷(6.1 g 粗品, 14.6 mmol)、DIPEA(9.4 g, 73 mmol)依次加入 THF/水 (40/20 mL) 混合体系中, 反应体系于 85℃ 下反应 2 小时, 冷却至室温后浓缩, 粗品先经硅胶柱快速纯化得到产物粗品, 再经 Pre-HPLC 分离纯化、冻干得到 (R)-2-(6-(4-氯苯基)-2-基)-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-基)-4-((1-(羟甲基-d2)环丁基)氨基)-6,7-二氢噻吩并[3,2-d]嘧啶-5-氧化(对照化合物 2) (1.2 g, 两步产率 17.9%)。LC-MS, M/Z (ESI): 459 [M+H]⁺。 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.25 (t, 2H), 7.09 (d, 2H), 6.08 (s, 1H), 5.55 (t, 1H), 4.25 (s, 2H), 4.04 (s, 2H), 3.81 (d, 2H), 3.65 – 3.53 (m, 1H), 3.39 (dt, 2H), 3.09 – 2.94 (m, 2H), 2.62 (t, J = 9.8 Hz, 2H), 2.30 (t, 4H), 2.24 – 2.09 (m, 2H), 2.03 – 1.81 (m, 2H)。

测试例 1：待测化合物对 PDE4B2 和 PDE4D2 的酶活抑制实验

本发明的化合物对 PDE4B2 和 PDE4D2 的抑制活性可以利用 AMP-Glo™ Assay kit (Promega, V5011) 检测。首先将所有化合物用 DMSO 配制成 20 或 25 mM 的储备液, 随后用 DMSO 在化合物板中将待测化合物 3 倍梯度稀释为 200X 工作液, 同时准备 200X 的 Rolipram(2mM)作为阳性对照, 100%DMSO 作为空白对照。将化合物板 1000rpm 离心 1 分钟, 使用 Echo 550 转移 20nL 化合物工作液到 384 实验测试板 (Greiner, 784075), 封板后 1000rpm 离心 1 分钟。使用冰的 PDE 实验缓冲液将 PDE4B2 酶 (BPS bioscience, 60042) 和 PDE4D2 酶 (BPS bioscience, 60048) 稀释为 2X 工作液; 向 384 实验测试板每孔中加入 2μL 的 2X 的 PDE4B2 (6.4pg/μL) 或 2X 的 PDE4D2 (4 pg/μL) 工作液, 封板后室温平衡 10 分钟。使用 PDE 实验缓冲液将 Cyclic-3',5'-AMP (sigma, A6882) 稀释为 2X 工作液; 向 384 实验测试板每孔中加入 2μL 的 2X 的 Cyclic-3',5'-AMP (2μM) 工作液, 室温孵育 60 分钟。使用 AMP-Glo™ Assay kit (Promega, V5011) 检测 AMP, 向 384 实验测试板每孔加入 4μL 的 AMP-Glo 试剂 I, 室温孵育 60 分钟, 再向每孔加入 8μL 的 AMP 检测试剂, 室温孵育 60 分钟, 使用 Envision2105 仪器读取 RLU 信号, 计算待测化合物不同浓度下的抑制率: $\text{Inhibition}(\%) = (1 - (\text{RLU}_{\text{化合物}} - \text{RLU}_{\text{阳性对照}}) / (\text{RLU}_{\text{空白对照}} - \text{RLU}_{\text{阳性对照}})) \times 100\%$ 。实验结果输入 GraphPad Prism 软件, 经拟合计算得到各化合物的 IC₅₀, 结果显示本发明中各个化合物的 PDE4B2 IC₅₀ 数值均小于 PDE4D2 的 IC₅₀ 数值, 体现出明显的选择性。本实施例示例性展示部分化合物的数据, 具体如表 1 所示。

表 1. 化合物的 IC₅₀ 值

化合物编号	PDE4B2 IC ₅₀ (nM)	PDE4D2 IC ₅₀ (nM)
化合物 2	23.9	50.2
化合物 3	14.5	45.1
化合物 4	17.5	42.7

实验结果表明, 本发明化合物对 PDE4B 具有显著的抑制作用, 可作为 PDE4B 的选择性抑制剂。

测试例 2: 药代动力学试验

小型猪的药代动力学试验, 使用雄性小型猪, 10-12kg。每组取3只小型猪, 禁食, 口服灌胃给药10 mg/kg。在给药前和在给药后15、30分钟以及1、2、4、8、24小时采血; 取另外每组3只小型猪, 静脉注射给药3 mg/kg, 在给药前和在给药后5、15、30分钟以及1、2、4、8、24小时采血。全血样品置于EDTA-K₂试管中抗凝后, 于4 °C条件下离心 (1500-1600g) 10 分钟后分离血浆, 分析检测前, 所有样品保存于-80°C。取20μL各时间点血浆, 加入400μL含内标的乙腈甲醇水溶液混合, 涡旋混合, 3700 rpm离心10分钟, 取50μL上清液加入100μL水, 涡旋混合, 取适量混合液进行LC-MS/MS分析。采用非房室模型计算血浆主要药代动力学参数。

实验结果表明, 本发明化合物表现出优良的药代动力学性质。

测试例 3: Caco-2 细胞渗透性试验

将 Caco-2 细胞以 1×10⁵ 个细胞/cm² 接种到 96 孔 Transwell 板上, 每 4-5 天更新一次培养基, 直到第 28 天细胞形成致密的单层膜。用含 100μM 荧光黄的 HBSS 溶液验证 Caco-2 细胞膜层完整性。然后在 Elacridar (10 μM) 存在和不存在的条件下开展以下试验: 在 A 到 B 组, 以 2μM 的终浓度将待测化合物加入至 96 孔 Transwell 板的给药侧, 接收侧则加入缓冲液, 然后将板在 CO₂ 培养箱中 37°C、5% CO₂ 的饱和湿度条件下静置育 2 小时; 孵育结束, 给药侧和接收侧同时取样, 将所有样品与含有内标的乙腈混合后, 以 3200g 离心 10 分钟, 取上清, 然后用 LC-MS/MS 检测化合物浓度。以同样的条检测 B 到 A 组, 最后按以下公式计算 Papp(10⁻⁶cm/sec)、外排率。

表观渗透系数 (Papp) = (接受侧体积) / (膜面积×育时间) × (育结束时接受侧药物浓度) / (孵育开始时给药侧药物浓度)

外排率 (ER) =Papp_(B-A) /Papp_(A-B)。

试验结果表明, 本发明化合物渗透性好。

测试例 4: 待测化合物对 LPS 刺激的人 PBMC 分泌的 TNF-α 抑制实验

使用新鲜血液样本, 加入相同体积的 PBS (BI, 02-024-01ACS) 稀释备用。取 50 mL 离心管, 加入 15 mL 淋巴细胞分离液 Lymphoprep(stem cell, 7851), 将 30 mL 稀释的血液样本缓慢的加在 Lymphoprep 上

面，注意不破坏界面。室温下 1000 g 离心 25 min，不使用制动。收集包含 PBMC 的白细胞层至新的 50 mL 离心管中，加 50 mL DPBS 清洗两次，350g 离心 10 min，弃上清，用 1640 完全培养基重悬细胞，调整浓度为 1.5×10^6 cells/mL。取 96 孔细胞培养板，每孔加入 100 μ L PBMC 细胞。使用 1640 完全培养基将待测化合物配制成一系列浓度的 4 $\times$ 工作液，将 50 μ L 化合物工作液加到对应的细胞培养板中，同时设置 LPS 组（不含化合物）和 DMSO 组（不含 LPS 和化合物），置于 37 $^{\circ}$ C CO₂ 培养箱孵育 1 h 后，将 50 μ L 的 LPS（终浓度 0.1 μ g/mL）加到对应的细胞培养板中，置于培养箱孵育 4 h。孵育结束后离心收集上清，按照 BD Biosciences 公司的 Human TNF- α ELISA 试剂盒（Cat: 555212）检测 TNF- α 表达。计算待测化合物对 LPS 刺激的人 PBMC 分泌的 TNF- α 抑制率。根据化合物不同浓度的抑制率，使用 GraphPad Prism8 软件拟合化合物对 LPS 刺激的人 PBMC 分泌的 TNF- α 抑制 IC₅₀ 值，。本实施例示例性展示部分化合物的数据，具体如表 2 所示。

抑制率=100%-（测试化合物- DMSO 组）/（LPS 组-DMSO 组）*100%。

表 2 化合物对 LPS 刺激的人 PBMC 分泌的 TNF- α 抑制结果

化合物编号	IC ₅₀ (nM)
化合物 3	41.4
化合物 2	57.8
对照化合物 1	63.4

试验结果表明：与对照化合物 1 相比，本发明化合物对 LPS 刺激的人 PBMC 分泌的 TNF- α 具有更优的抑制作用；本发明化合物 2 和化合物 3 对 LPS 刺激的人 PBMC 分泌的 TNF- α 具有更优的抑制作用，尤其是化合物 3 在对 LPS 刺激的人 PBMC 分泌的 TNF- α 效果上有很大改善，有更强的抗炎作用。

测试例 5：药代动力学试验

猴 PK 的药代动力学试验，使用雄性食蟹猴，5-7 kg，禁食过夜。取 3 只食蟹猴，口服灌胃给药 10 mg/kg。在给药前和在给药后 15、30 分钟以及 1、2、4、8、24 小时采血。全血样品置于 EDTA-K₂ 试管中抗凝后，于 4 $^{\circ}$ C 条件下离心（1500-1600g）10 分钟后分离血浆，分析检测前，所有样品保存于-80 $^{\circ}$ C。取 20 μ L 各时间点血浆，加入 400 μ L 含内标的乙腈甲醇水溶液混合，涡旋混合，3700 rpm 离心 10 分钟，取 50 μ L 上清液加入 100 μ L 水，涡旋混合，取适量混合液进行 LC-MS/MS 分析。采用非房室模型计算血浆主要药代动力学参数。

表 3 食蟹猴口服灌胃给药药代动力学结果

化合物编号	食蟹猴药代动力学参数		
	口服灌胃给药(10 mg/kg)		
	C _{max} (ng/mL)	AUC _{0-t} (h*ng/mL)	CL/F (mL/h/kg)
化合物 3	2426	19549	506
对照化合物 1	2061	9793	1006

采用与人体代谢特征更接近的猴考察 PK，结果显示，本发明化合物的曲线下面积 AUC_{0-t}、C_{max} 均有显著改善，清除率更低，具有更优异的药代动力学性质；本发明化合物 3 的曲线下面积 AUC_{0-t} 是对照化合物 1 的两倍，C_{max} 也显著增加，口服吸收更优，清除率更低，本发明的化合物 3 具有更优的药代动力学性质，预期给药剂量更小，副作用更低。

测试例 6：化合物对人 HepG2 细胞上的体外毒性评价

处于对数生长期的 HepG2 细胞经胰酶消化后，重悬于含 10% FBS 的 MEM 完全培养基中，每孔接种 10000 个细胞于 96 孔板（空白对照组不接种细胞），接种体积为 100 μ L/孔，置于 37 $^{\circ}$ C CO₂ 培养箱中孵育 24h。

将待测化合物在 DMSO 溶剂中配制成 50 mM 的储备液，使用 DMSO 梯度稀释至合适的浓度，然后使用细胞培养基 3 倍梯度稀释至 2X 浓度作为化合物工作液。将 100 μ L 待测化合物工作液加到 96 孔板对应的孔中（n=2），同时设置空白对照组（0.5%DMSO 的细胞培养基）和 DMSO 组（含 0.5%DMSO 的细胞

培养基)。置于 37℃ CO₂ 培养箱中孵育 72h 后, 每孔吸出 100μL 上清液弃掉, 然后每孔加入 50μL CTG (Promega, G9243), 置微孔板振荡器震荡 5min, 静置 10min 后, 使用酶标仪读取发光值, 计算待测化合物对人 HepG2 细胞的抑制率。根据化合物不同浓度的抑制率拟合化合物对人 HepG2 细胞的抑制 IC₅₀ 值。
抑制率=100%-(测试化合物-空白对照组)/(DMSO 组-空白对照组)*100%

表 4 化合物对 HepG2 细胞上的体外毒性评价结果

测试化合物	IC ₅₀ (μM)	测试化合物	IC ₅₀ (μM)
化合物 1	>200	化合物 11	>200
化合物 2	>200	化合物 13	>200
化合物 3	>200	化合物 14	>200
化合物 4	>200	化合物 17	>200
化合物 5	>200	化合物 18	>200
化合物 6	>200	化合物 19	>200
化合物 7	>200	化合物 23	>200
化合物 9	>200	化合物 22	>200
化合物 10	>200	对照化合物 2	31.2

试验结果表明, 本发明化合物 3 对人 HepG2 细胞的抑制效果明显弱于对照化合物 2, 由此可见, 本发明的化合物对人肝细胞毒性更低, 预计长期用药有更好的安全性。

测试例 7: 小鼠组织分布检测

小鼠组织分布试验, 使用 ICR 小鼠, 20-25g, 禁食过夜。取 8 只雄性小鼠, 4 只雌性小鼠, 口服灌胃给药 10 mg/kg。在给药后 30 分钟及 1、4、8 小时采集血、胃、小肠和大肠等组织。每个时间点 2 只雄性小鼠, 1 只雌性小鼠。全血样品置于 EDTA-K₂ 试管中抗凝后, 于 4 °C 条件下离心 (1500-1600g) 10 分钟后分离血浆。分析检测前, 所有血浆和组织样品保存于 -80°C。采用 LC-MS/MS 方法检测小鼠血浆、胃、小肠和大肠匀浆液样品中的化合物浓度, 根据不同时间点的化合物浓度计算浓度-时间曲线下面积及组织/血浆的曲线下面积比值。

表 5 小鼠组织分布检测结果

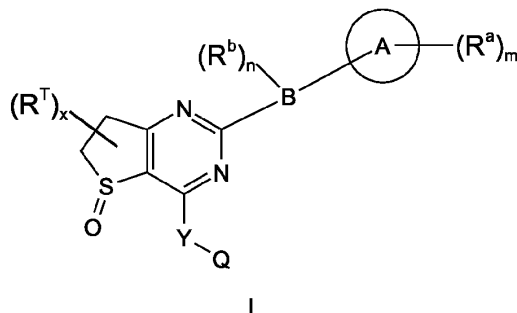
组织	浓度-时间曲线下面积 AUC _(0-t) (h*ng/ml 或 h*ng/g)			
	化合物 3		对照化合物 1	
		组织/血浆比值		组织/血浆比值
血浆	15998	-	12487	-
胃	48722	3.05	222882	17.85
小肠	44273	2.77	61044	4.89
大肠	42506	2.66	105410	8.44

试验结果显示, 本发明化合物在小鼠体内具有更低的胃肠道分布, 组织/血浆的曲线下面积比值显著降低, 预计长期用药有更少的呕吐和腹泻等胃肠道副作用, 安全性高。

尽管上面已经示出和描述了本发明的实施例, 可以理解的是, 上述实施例是示例性的, 不能理解为对本发明的限制, 本领域的普通技术人员在本发明的范围内可以对上述实施例进行变化、修改、替换和变型。

权 利 要 求 书

1. 一种化合物，其为式 I 所示化合物或式 I 所示化合物的互变异构体、立体异构体、水合物、溶剂化物、药学上可接受的盐或前药：



其中，

环 A 为 5-10 元芳环或 5-10 元杂芳环；

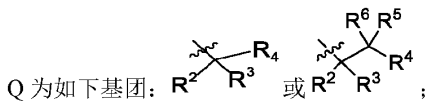
各 R^T 分别独立地为 H、卤素、羟基、氨基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{3-6} 氘代环烷基、 C_{1-6} 氘代烷基或 C_{1-6} 氘代烷氧基，所述 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{3-6} 氘代环烷基、 C_{1-6} 氘代烷基和 C_{1-6} 氘代烷氧基任选地被一个或多个下述取代基取代：卤素、羟基、氨基、硝基、氰基或羰基，当所述取代基为多个时，取代基相同或不同；

B 为 3-10 元杂环烷基、3-10 元杂环烯基或 3-10 元环烷基；

R^a 和 R^b 各自独立地为 H、氨基、卤素、羟基、氨基、硝基、氰基、羰基、氧代、羧基、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-8} 环烷基、 C_{1-6} 氘代烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{3-8} 卤代环烷基、 C_{1-6} 烷基羟基、 C_{1-6} 烷基羰基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 卤代烷氧基、 C_{1-6} 氘代烷氧基、3~10 元杂环烷基；所述 C_{1-6} 烷基、 C_{3-8} 环烷基、 C_{1-6} 氘代烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{3-8} 卤代环烷基、 C_{1-6} 烷基羟基、 C_{1-6} 烷基羰基、 C_{1-6} 烷氧基和 C_{1-6} 卤代烷氧基任选地被一个或多个 R^c 取代；所述 R^c 为下列的取代基：氨基、卤素、羟基、氨基、硝基、氰基、羰基、氧代、羧基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 氘代烷基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 烷基羟基、 C_{1-6} 烷基羰基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 卤代烷氧基；当取代基 R^c 为多个时，所述 R^c 相同或不同；

Y 为 NR^1 、O、S 或 $C(R^1)_2$ ；

各 R^1 独立地为 H、氨基、 C_{1-10} 烷基、 C_{2-6} 烯基，所述 C_{1-10} 烷基和 C_{2-6} 烯基任选地被一个或多个 R^d 取代；所述 R^d 为下列的取代基：氨基、卤素、 C_{1-3} 卤代烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 卤代烷氧基、 $-COO-C_{1-6}$ 烷基、 $-C(O)NR^fR^f$ 、5-8 元芳环、 $-het^1$ 、单环-或双环- C_{5-8} 环烷基；其中，所述 R^f 为氢、 C_{1-6} 烷基；所述 het^1 表示 5-8 元单环或双环的、饱和或不饱和的杂环，其含有 1、2、3 或 4 个彼此独立地选自 N、S 和 O 的杂原子；



Q 为如下基团： R^2 和 R^3 对、 R^5 和 R^6 对中的每一对可以独立地与它们各自附接的碳原子形成饱和的或部分饱和的 3 元、4 元、5 元、6 元单环；其中所述 3 元、4 元、5 元、6 元单环含有 0、1、2 或 3 个杂原子，所述杂原子为 N、O 或 S，并且进一步地，其中所述 3 元、4 元、5 元、6 元单环被 g 个 R^{23} 取代，所述 R^{23} 为下列的至少之一：H、氨基、卤素、羟基、氨基、硝基、氰基、羰基、氧代、羧基、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 氘代烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 烷基羟基、 C_{1-6} 烷基羰基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 氘代烷氧基、 C_{1-6} 卤代烷氧基、 $-COO-C_{1-6}$ 烷基、 $-C(O)NR^fR^f$ ；其中，所述 R^f 为氢、 C_{1-6} 烷基；

或者， R^5 和 R^6 各自独立地为 H、氨基、卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 氘代烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 氘代烷氧基，所述 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 氘代烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{1-6} 烷氧基和 C_{1-6} 氘代烷氧基任选地被一个或多个 R^d 取代；所述 R^d 为下列的取代基：氨基、卤素、 C_{1-3} 卤代烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 卤代烷氧基、 $-COO-C_{1-6}$ 烷基、 $-C(O)NR^fR^f$ 、 $-OC(O)NR^fR^f$ 、5-8 元芳环、 $-het^2$ 、单-或双环- C_{5-8} 环烷基；其中，所述 R^f 为氢、 C_{1-6} 烷基；所述 het^2 表示 5-8 元单环或双环的、饱和或不饱和的杂环，其含有 1、2、3 或 4 个彼此独立地选自 N、S 和 O 的杂原子；

R^4 为 H、氨基、卤素、羟基、氨基、硝基、氰基、羰基、氧代、羧基、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-8} 环烷基、 C_{1-6} 氘代烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{3-8} 卤代环烷基、 C_{1-6} 烷基羟基、 C_{1-6} 烷基羰基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 卤代烷氧基、 C_{1-6} 氘代烷氧基、3~10 元杂环烷基；所述 C_{1-6} 烷基、 C_{3-8} 环烷基、 C_{1-6} 氘代烷基、

C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₁₋₆ 卤代烷基、C₃₋₈ 卤代环烷基、C₁₋₆ 烷基羟基、C₁₋₆ 烷基羰基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 氘代烷氧基、C₁₋₆ 卤代烷氧基、3~10 元杂环烷基任选地被一个或多个 R^g 取代；所述 R^g 为下列至少之一的取代基：氘、卤素、羟基、氨基、硝基、氰基、羰基、氧代、羧基、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 氘代烷基、C₂₋₆ 炔基、C₁₋₆ 卤代烷基、C₁₋₆ 烷基羟基、C₁₋₆ 烷基羰基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 卤代烷氧基；当取代基 R^g 为多个时，所述 R^g 相同或不同；

x 为 1、2、3 或 4；

m、n 分别为 1、2、3、4、5、6、7 或 8；

g 为 1、2、3、4、5、6、7 或 8；

其中，式 I 所示化合物需满足如下条件：

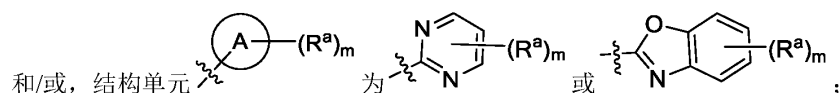
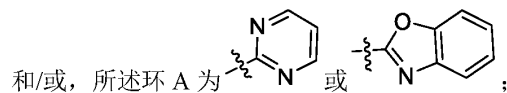
至少有一个 R^T、R^a、R^b、R¹、R²、R³、R²³、R⁴、R⁵ 或 R⁶ 为氘、C₁₋₆ 氘代烷基或 C₁₋₆ 氘代烷氧基。

2. 根据权利要求 1 所述的化合物，其特征在于，环 A 选自 5-9 元杂芳环；

和/或，所述杂芳环具有 1 或 2 个杂原子；

和/或，所述杂原子选自 N 或 O；

和/或，所述环 A 为吡啶环、噻吩环、吡嗪环、哒嗪环或苯并噁唑基；

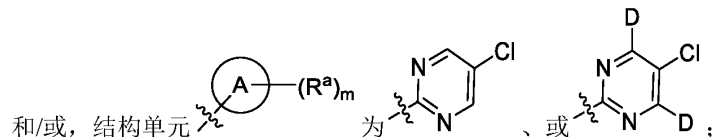


和/或，所述 R^a 为 H、氘、F、Cl、C₁₋₃ 烷基、C₁₋₃ 氘代烷基或 C₁₋₃ 卤代烷基；

和/或，所述 R^a 为 H、氘、F、Cl、CH₃、CD₃ 或被卤素取代的 CH₃；

和/或，所述 R^a 为 H、氘、F、Cl、CH₃、CD₃ 或被 F 取代的 CH₃；

和/或，所述 R^a 为 H、氘、CD₃、F、Cl 或 CHF₂；



和/或，所述 Y 为 NR¹ 或 CHR¹ 时，R¹ 选自 H、氘或 C₁₋₆ 烷基；

和/或，所述 Y 为 -NH-。

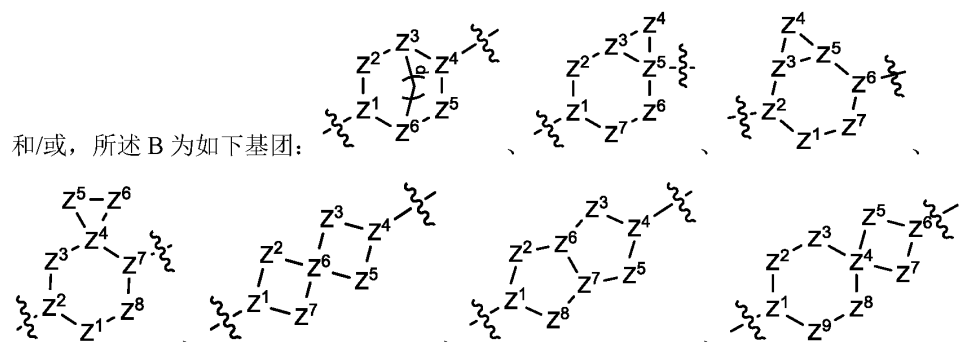
3. 根据权利要求 1 所述的化合物，其特征在于，B 选自 3-10 元杂环烷基或 3-10 元杂环烯基；

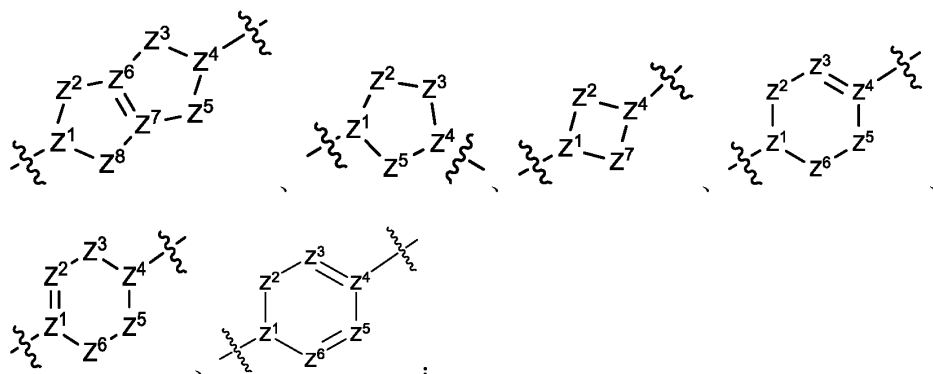
和/或，所述 3-10 元杂环烷基为单环的、稠和二环的、桥环或螺环的二环的；

和/或，所述 3-10 元杂环烷基进一步具有 1 至 3 个选自 N、O、S 的杂原子；

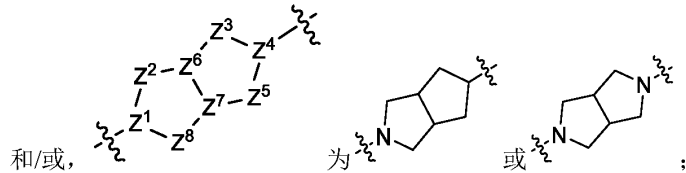
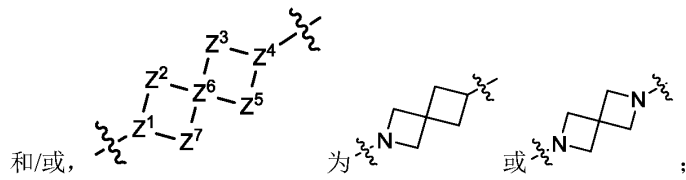
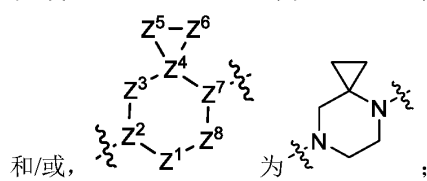
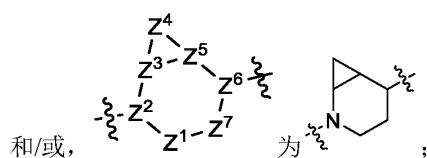
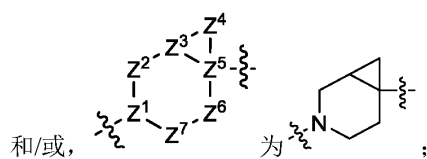
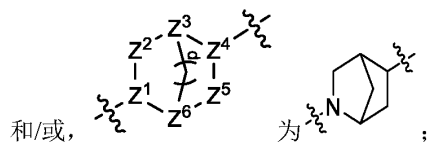
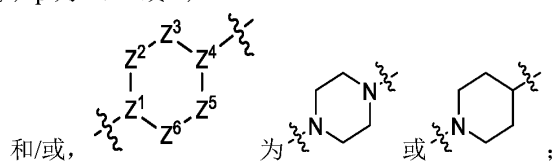
和/或，所述 3-10 元杂环烯基选自单环的或稠和二环的；

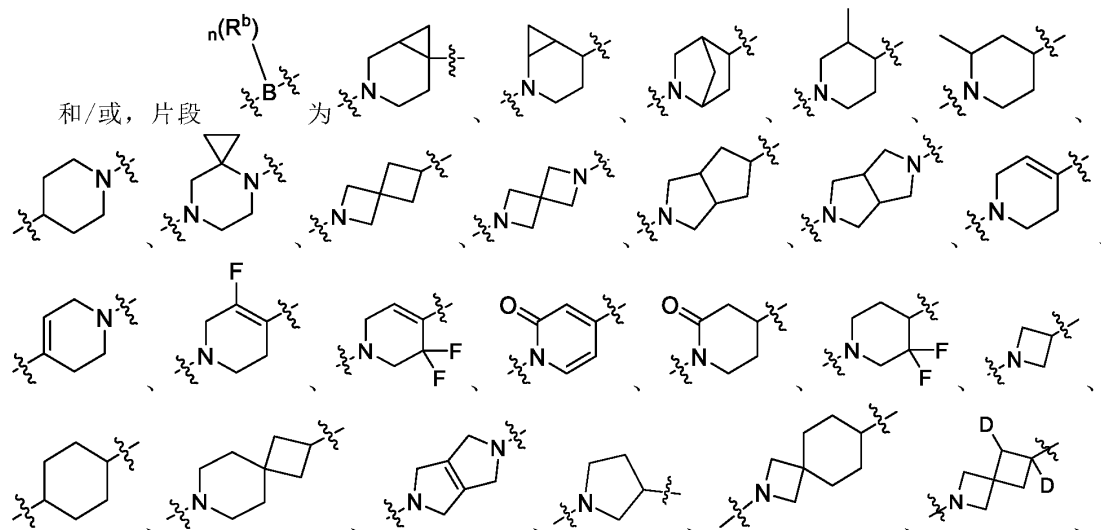
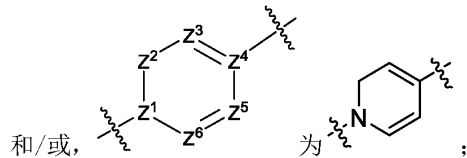
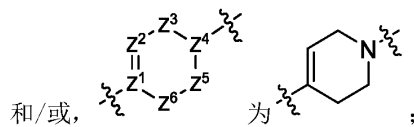
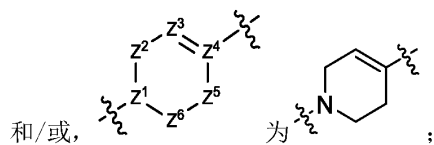
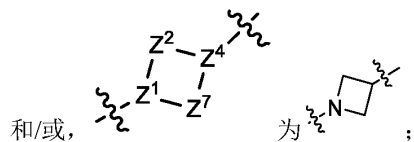
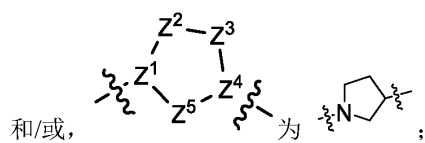
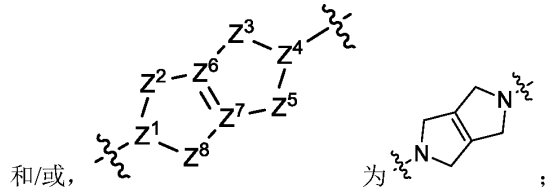
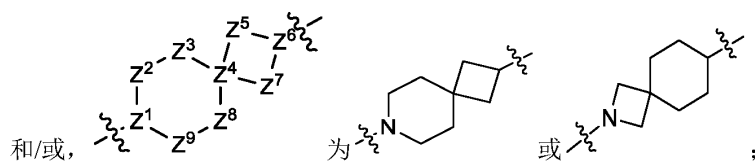
和/或，所述 3-10 元杂环烯基进一步具有 1 至 3 个选自 N、O、S 的杂原子；

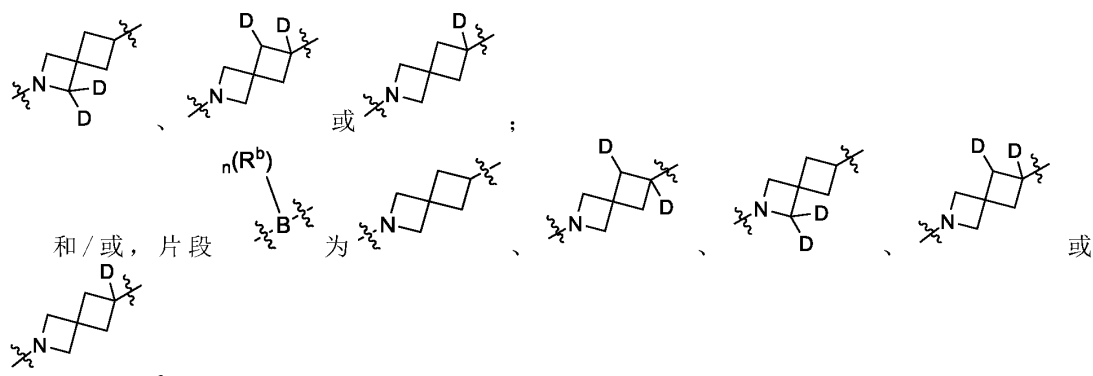




Z^1 、 Z^2 、 Z^3 、 Z^4 、 Z^5 、 Z^6 、 Z^7 、 Z^8 和 Z^9 各自独立地为 N、NH、 CH_2 、CH、C、-NH- CH_2 -或- CH_2 - CH_2 -; p 为 0、1 或 2;







4. 根据权利要求1所述的化合物, 其特征在于, 所述各 R^b 分别独立地为 H、氘、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 氘代烷基、卤素、 C_{3-8} 环烷基或氧代;

和/或, 所述各 R^b 分别独立地为 H、氘、甲基、F、 C_{1-3} 氘代烷基、环乙基或氧代;

和/或, 所述各 R^b 分别独立地为 H、氘、甲基、F、环乙基或氧代;

和/或, 所述各 R^b 分别独立地为 H 或氘;

和/或, 所述 R^c 为 0、1、2 或 3 个;

和/或, 所述各 R^c 分别独立地为氘、卤素、氧代、 C_{1-6} 氘代烷基、 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 卤代烷基;

和/或, 所述各 R^c 分别独立地为氘、卤素、氧代、 C_{1-3} 氘代烷基、 C_{1-3} 烷基或 C_{1-3} 卤代烷基;

和/或, 所述 R^d 为 0、1、2 或 3 个;

和/或, 所述各 R^d 分别独立地为氘、卤素、羟基、氰基、 C_{1-6} 氘代烷基、 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 卤代烷基;

和/或, 所述各 R^d 分别独立地为氘、卤素、氧代、 C_{1-3} 氘代烷基、 C_{1-3} 烷基或 C_{1-3} 卤代烷基。

5. 根据权利要求1所述的化合物, 其特征在于, 各 R^T 分别独立地为 H、氘、 C_{1-3} 氘代烷基或 C_{1-3} 氘代烷氧基;

和/或, 各 R^T 分别独立地为 H 或氘;

和/或, 各 R^4 分别独立地为 H、氘、卤素、羟基、氨基、硝基、氰基、羧基、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-8} 环烷基、 C_{1-6} 氘代烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{3-8} 卤代环烷基、 C_{1-6} 烷基羟基、 C_{1-6} 烷基羰基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 卤代烷氧基、 C_{1-6} 氘代烷氧基、3~10 元杂环烷基; 所述 C_{1-6} 烷基、 C_{3-8} 环烷基、 C_{1-6} 氘代烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{3-8} 卤代环烷基、 C_{1-6} 烷基羟基、 C_{1-6} 烷基羰基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 卤代烷氧基、 C_{1-6} 氘代烷氧基、3~10 元杂环烷基任选地被一个或多个 R^s 取代; 所述 R^s 为下列至少之一的取代基: 氘、卤素、羟基、氨基、硝基、氰基、羰基、氧代、羧基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 氘代烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 烷基羟基、 C_{1-6} 烷基羰基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 卤代烷氧基; 当取代基 R^s 为多个时, 所述 R^s 相同或不同;

和/或, 各 R^4 分别独立地为 H、氘、羟基、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-8} 环烷基、 C_{1-6} 氘代烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{3-8} 卤代环烷基、 C_{1-6} 烷基羟基;

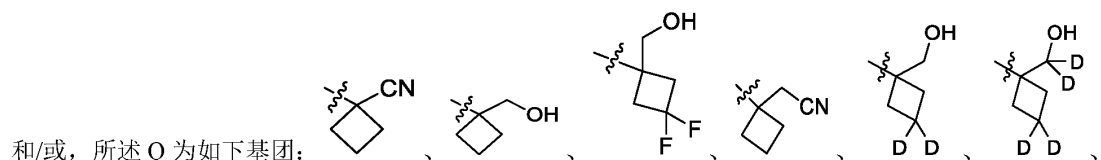
和/或, 各 R^4 分别独立地为 H、氘或羟基;

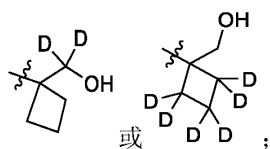
和/或, R^5 和 R^6 各自独立地为 H、氘、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 氘代烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 氘代烷氧基, 所述 C_{1-6} 烷基和 C_{2-6} 烯基任选地被一个或多个 R^d 取代; 所述 R^d 为下列的取代基: 氘、卤素、 C_{1-3} 氘代烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 卤代烷氧基、 $-COO-C_{1-6}$ 烷基;

和/或, R^5 和 R^6 各自独立地为 H、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 氘代烷基;

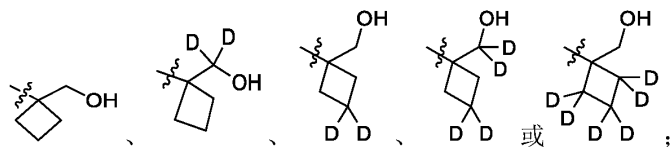
和/或, R^5 和 R^6 各自独立地为 H 或氘;

和/或, 所述 Q 为 $R^2 R^3$, R^4 为羟基;



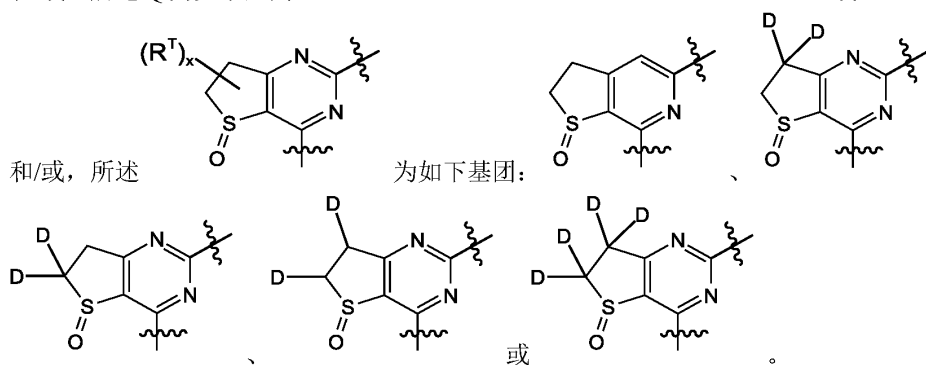


和/或, 所述 Q 为如下基团:

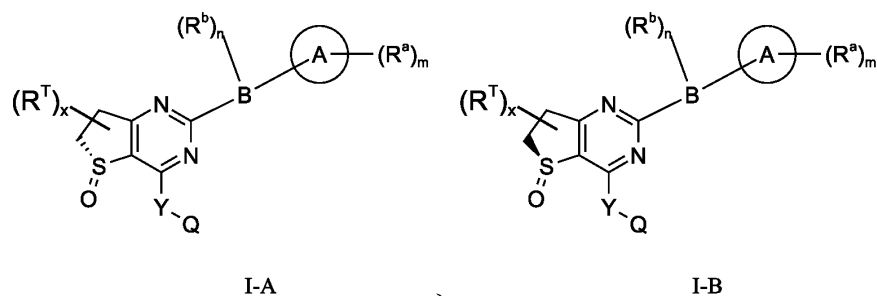


和/或, 所述

为如下基团:

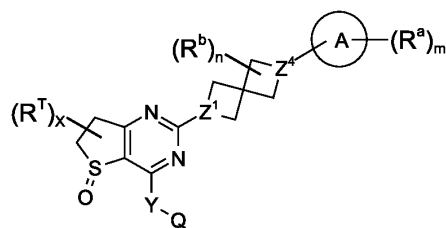


6. 根据权利要求 1 所述的化合物, 其特征在于, 所述化合物具有式 I-A 或式 I-B 所示结构:



其中, 环 A、B、R^a、R^b、R^T、Y、Q、m、n 和 x 的定义如权利要求 1 所定义。

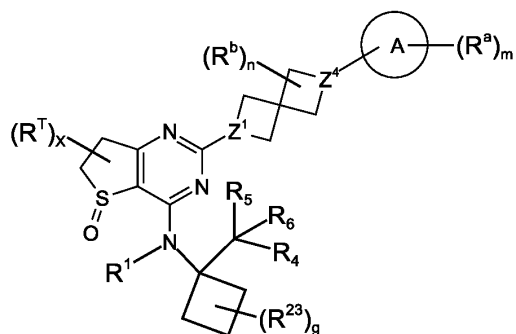
7. 根据权利要求 1 所述的化合物, 其特征在于, 所述化合物具有式 I-1 所示结构:



其中, Z¹、Z² 分别独立的为 CH 或 N;

环 A、R^a、R^b、R^T、Y、Q、m、n 和 x 的定义如权利要求 1 所定义。

8. 根据权利要求 1 所述的化合物, 其特征在于, 所述化合物具有式 I-1A 所示结构:

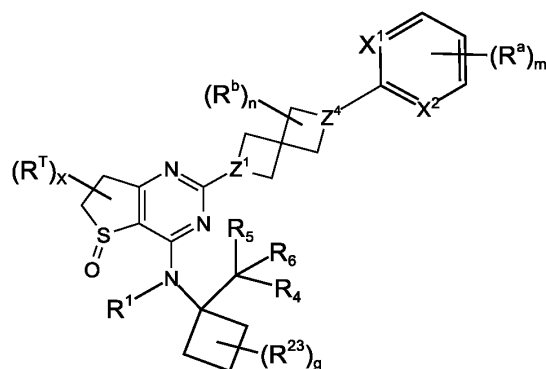


I-1A

其中, Z^1 、 Z^2 分别独立的为 CH 或 N;

环 A、 R^a 、 R^b 、 R^T 、 R^1 、 R^{23} 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 m 、 n 和 x 的定义如权利要求 1 所定义。

9. 根据权利要求 1 所述的化合物, 其特征在于, 所述化合物具有式 I-1B 所示结构:

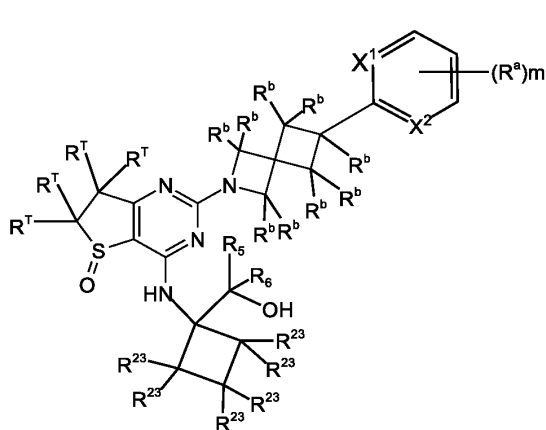


I-1B

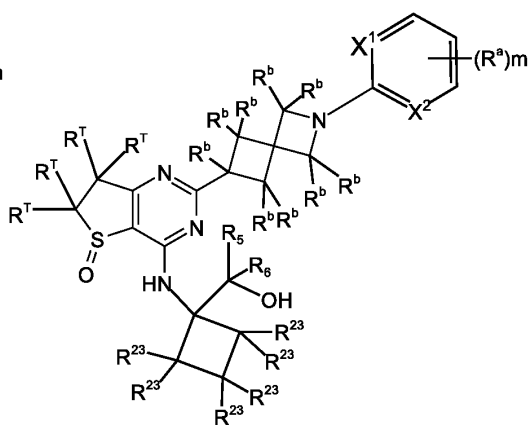
其中, X^1 、 X^2 分别独立地为 CH 或 N; Z^1 和 Z^4 各自独立地为 N 或 CH;

R^a 、 R^b 、 R^T 、 R^1 、 R^{23} 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 m 、 n 、 g 和 x 的定义如权利要求 1 所定义。

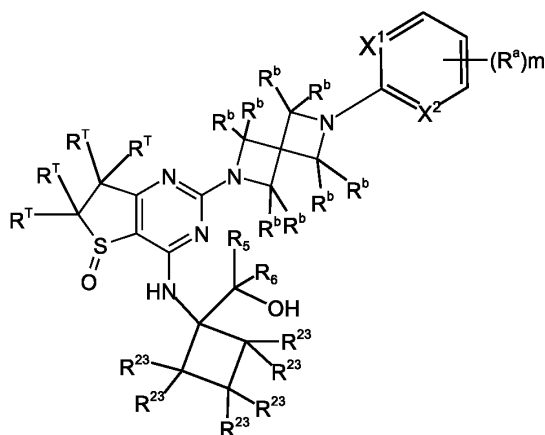
10. 根据权利要求 1 所述的化合物, 其特征在于, 所述化合物具有式 I-1B1、I-1B2 或 I-1B3 所示结构:



I-1B1



I-1B2

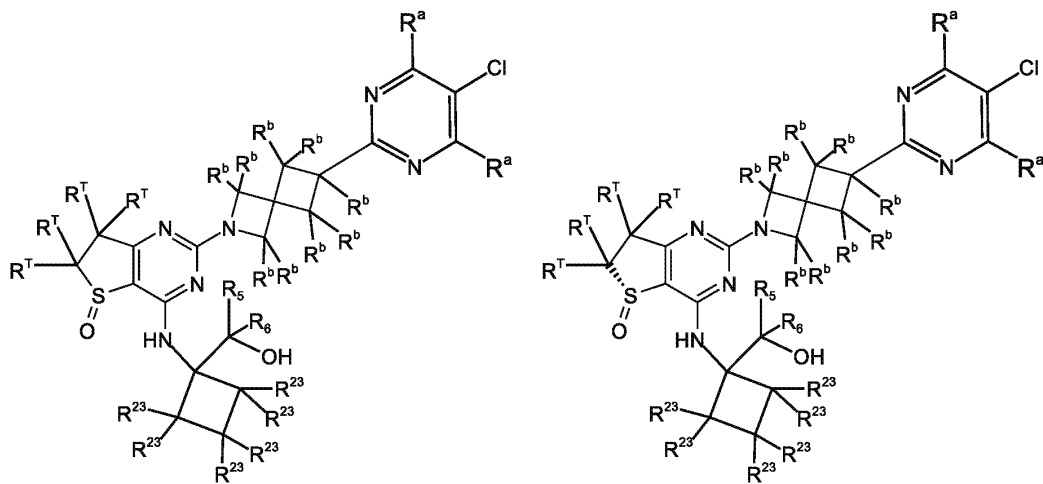


I-1B3

其中, X^1 、 X^2 分别独立的为 CH 或 N;

各 R^a 分别独立地为 H、卤素、羟基、氘、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 氘代烷基或 C_{1-6} 氘代烷氧基;
 各 R^T 分别独立地为 H、卤素、羟基、氘、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 氘代烷基或 C_{1-6} 氘代烷氧基;
 各 R^{23} 分别独立地为 H、卤素、羟基、氘、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 氘代烷基或 C_{1-6} 氘代烷氧基;
 R^5 和 R^6 分别独立地为 H、氘、卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 氘代烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 氘代烷氧基;
 各 R^b 分别独立地为 H、卤素、羟基、氘、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 氘代烷基或 C_{1-6} 氘代烷氧基;
 其中, 至少有一个 R^T 、 R^a 、 R^b 、 R^{23} 、 R^5 或 R^6 为氘、 C_{1-6} 氘代烷基或 C_{1-6} 氘代烷氧基。

11. 根据权利要求 10 所述的化合物, 其特征在于, 所述化合物具有式 I-1B4' 或 I-1B5' 所示结构:



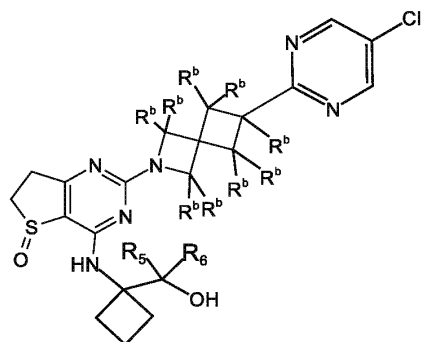
I-1B4'

或

I-1B5'

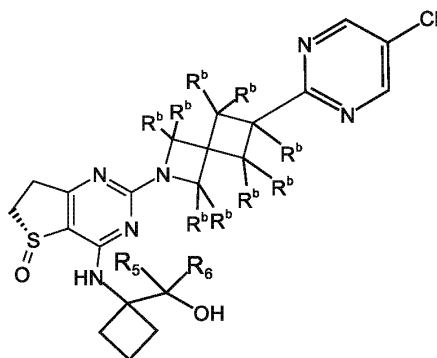
各 R^a 分别独立地为 H、卤素、羟基、氘、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 氘代烷基或 C_{1-6} 氘代烷氧基;
 各 R^T 分别独立地为 H、卤素、羟基、氘、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 氘代烷基或 C_{1-6} 氘代烷氧基;
 各 R^{23} 分别独立地为 H、卤素、羟基、氘、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 氘代烷基或 C_{1-6} 氘代烷氧基;
 R^5 和 R^6 分别独立地为 H、氘、卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 氘代烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 氘代烷氧基;
 各 R^b 分别独立地为 H、卤素、羟基、氘、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 氘代烷基或 C_{1-6} 氘代烷氧基;
 其中, 至少有一个 R^T 、 R^a 、 R^b 、 R^{23} 、 R^5 或 R^6 为氘、 C_{1-6} 氘代烷基或 C_{1-6} 氘代烷氧基。

12. 根据权利要求 11 所述的化合物, 其特征在于, 所述化合物具有式 I-1B4 或 I-1B5 所示结构:



I-1B4

或



I-1B5

,

R^5 和 R^6 分别独立地为 H、氘、卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 氘代烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 氘代烷氧基；
各 R^b 分别独立地为 H、卤素、羟基、氘、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 氘代烷基或 C_{1-6} 氘代烷氧基；
其中，至少有一个 R^b 、 R^5 和 R^6 为氘、 C_{1-6} 氘代烷基或 C_{1-6} 氘代烷氧基。

13. 根据权利要求 10 所述的化合物，其特征在于，各 R^T 分别独立地为 H 或氘；

和/或，各 R^T 中至少有一个为氘，其余的 R^T 均为 H；

和/或，各 R^{23} 分别独立地为 H 或氘；

和/或，各 R^{23} 中至少有一个为氘，其余的 R^{23} 均为 H；

和/或， R^5 和 R^6 分别独立地为 H 或氘；

和/或， R^5 和 R^6 至少有一个为氘，另一个为 H 或氘；

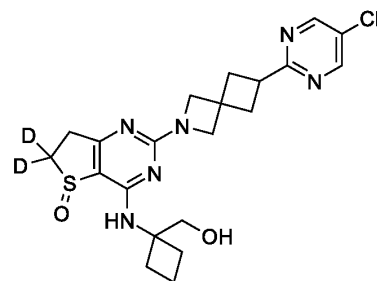
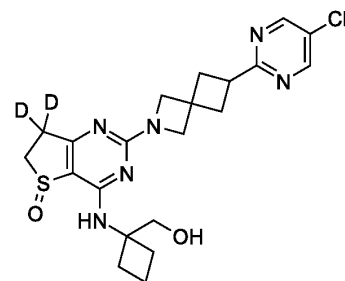
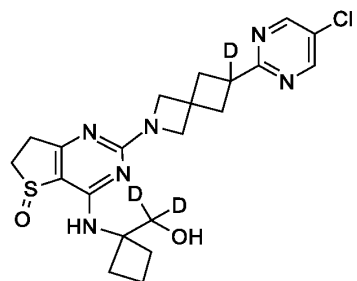
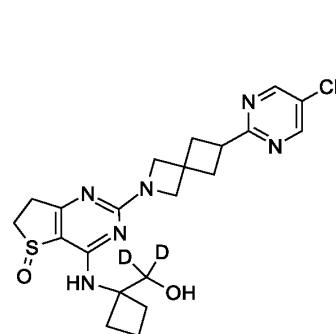
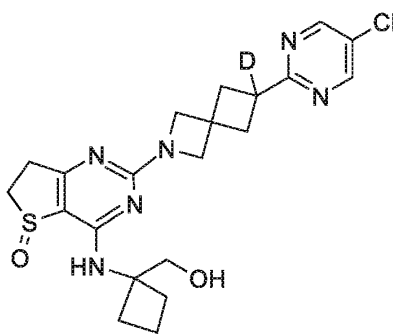
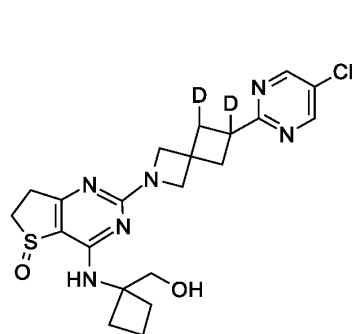
和/或，各 R^b 分别独立地为 H 或氘；

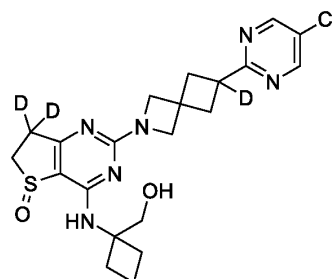
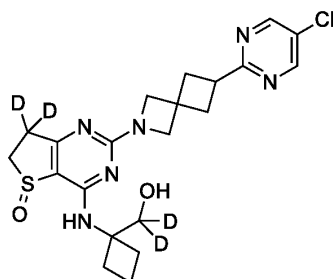
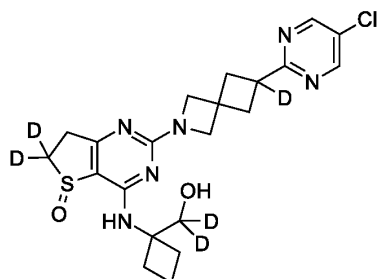
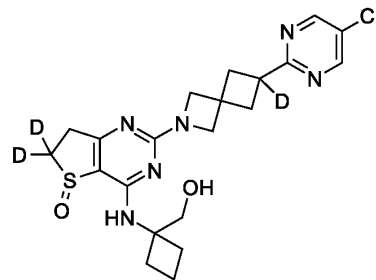
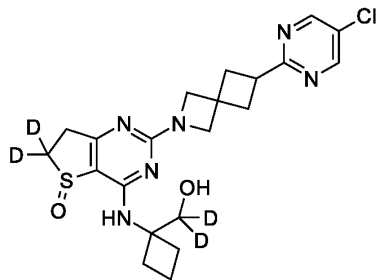
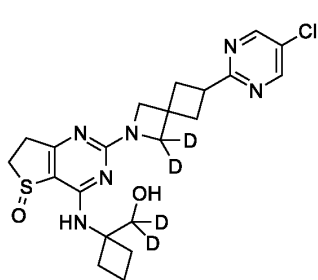
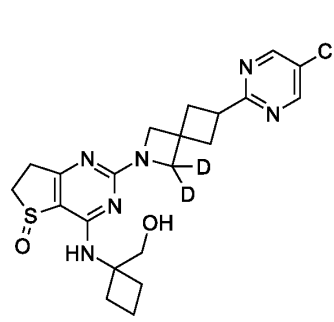
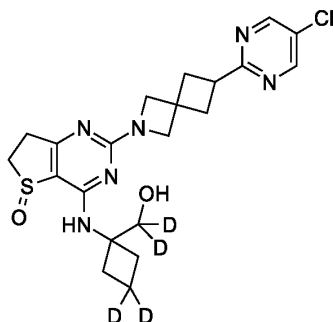
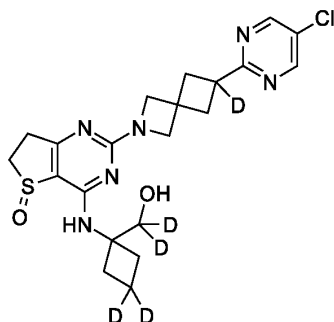
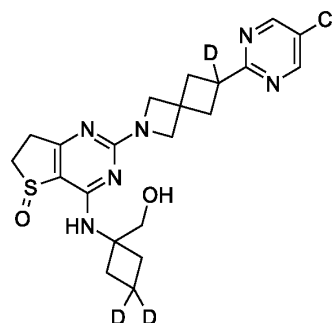
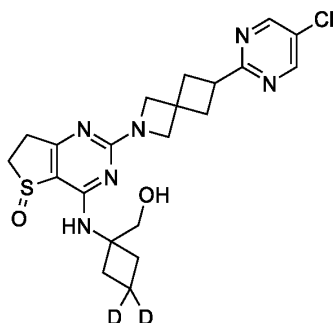
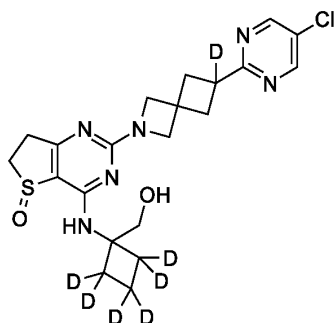
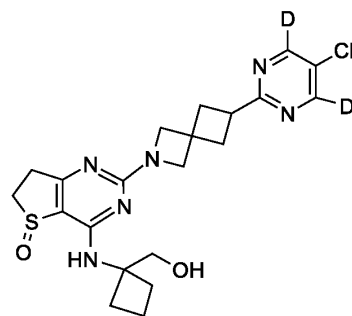
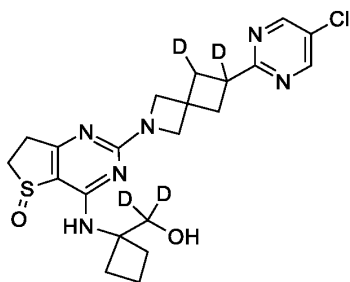
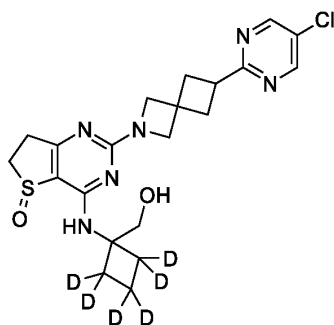
和/或，各 R^b 中至少有一个为氘，其余的 R^b 均为 H；

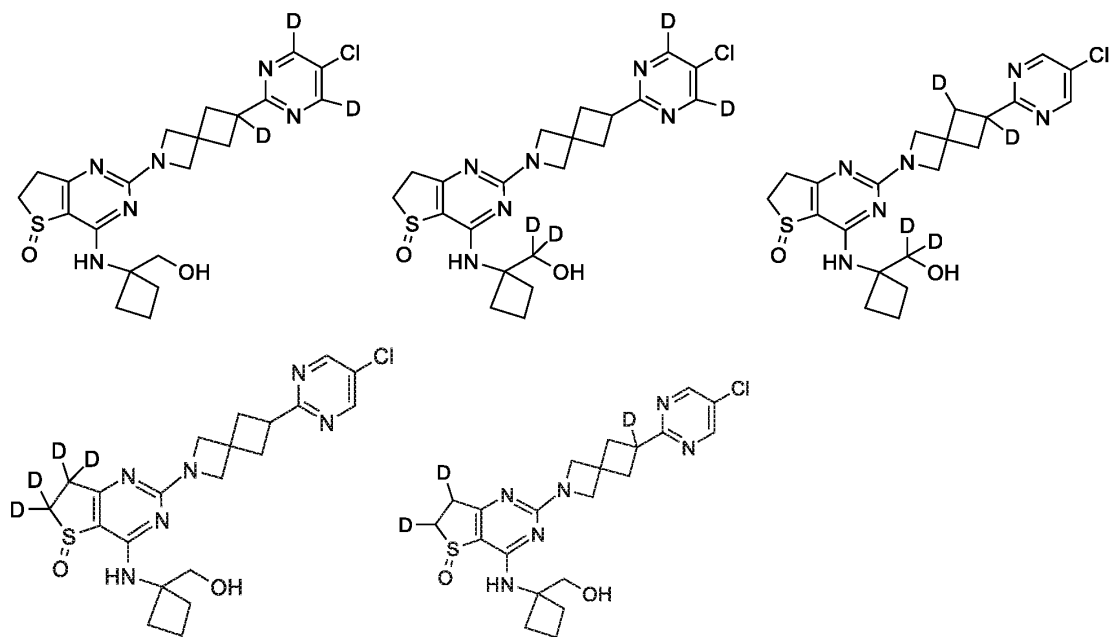
和/或，各 R^a 分别独立地为 H、氘、Cl 或 F；

和/或，各 R^a 中至少有一个为氘，其余的 R^a 均为 H、Cl 或 F。

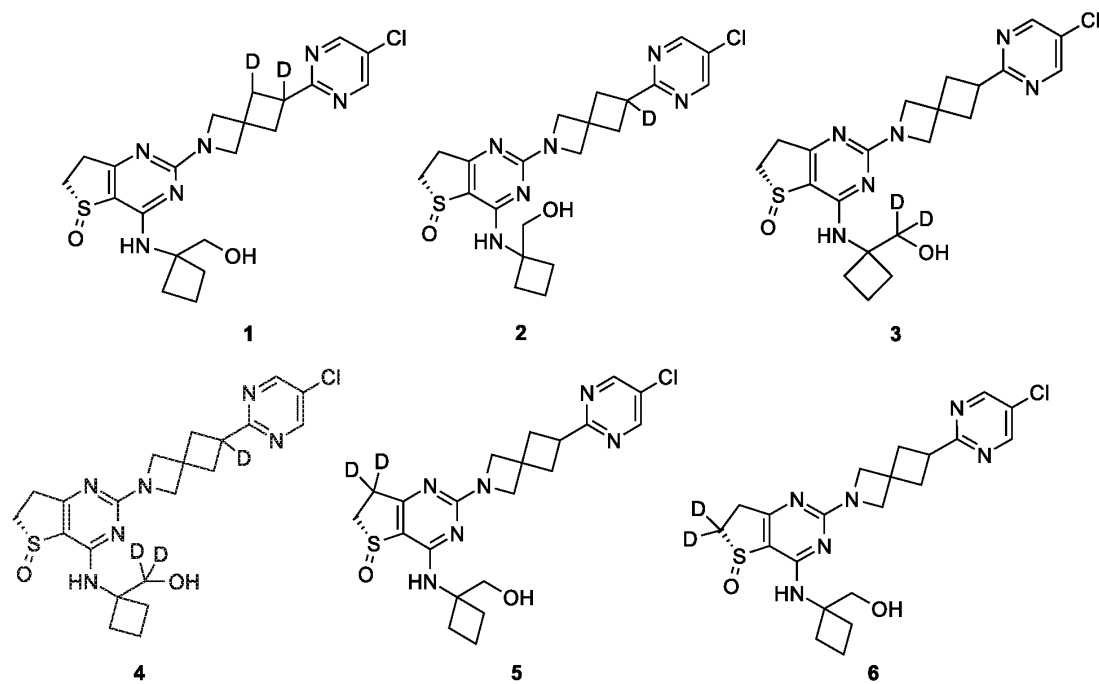
14. 根据权利要求 1 所述的化合物，其特征在于，所述化合物为如下结构：

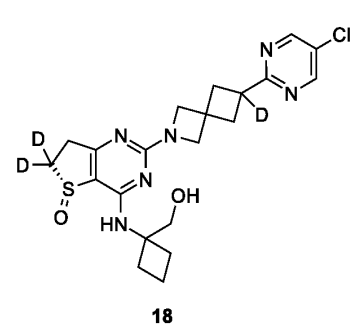
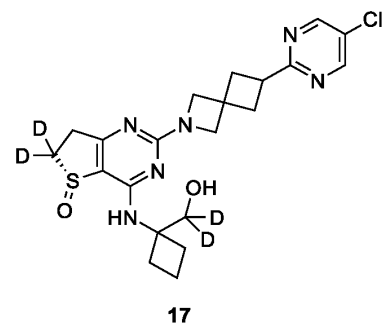
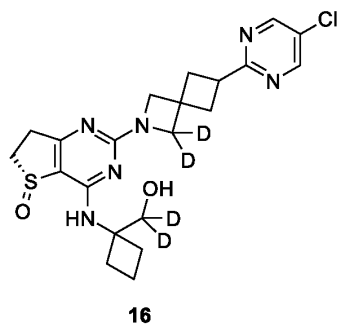
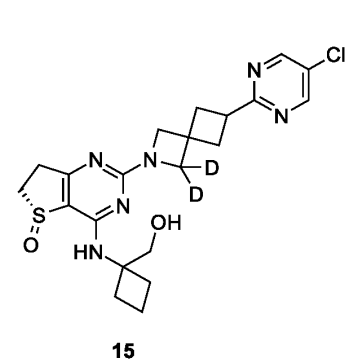
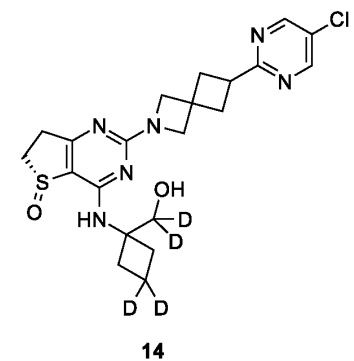
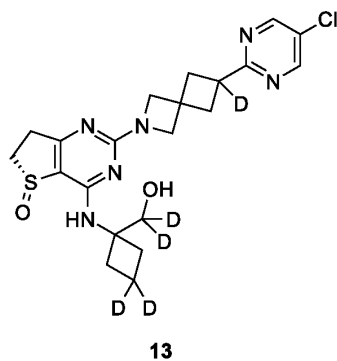
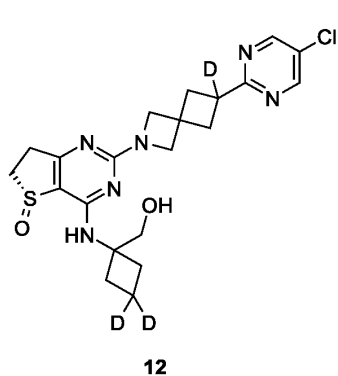
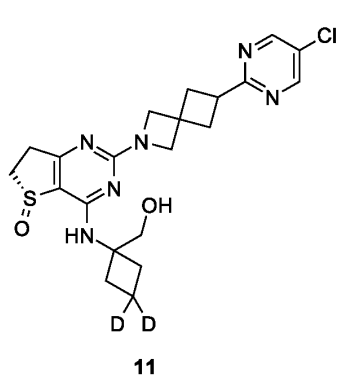
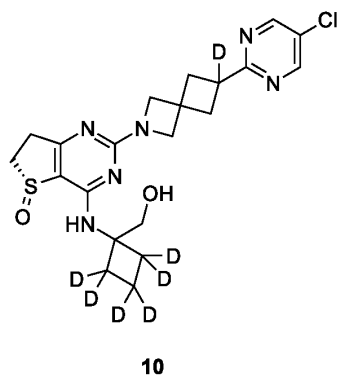
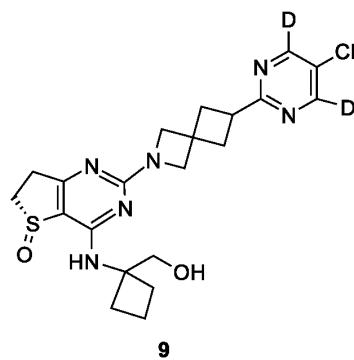
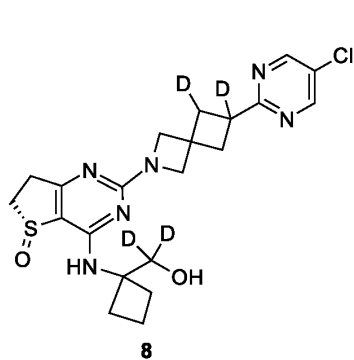
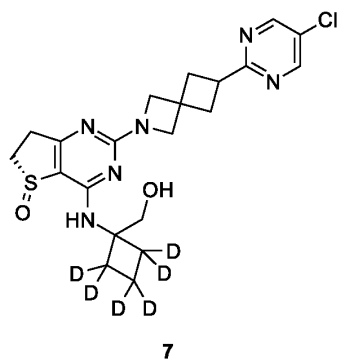


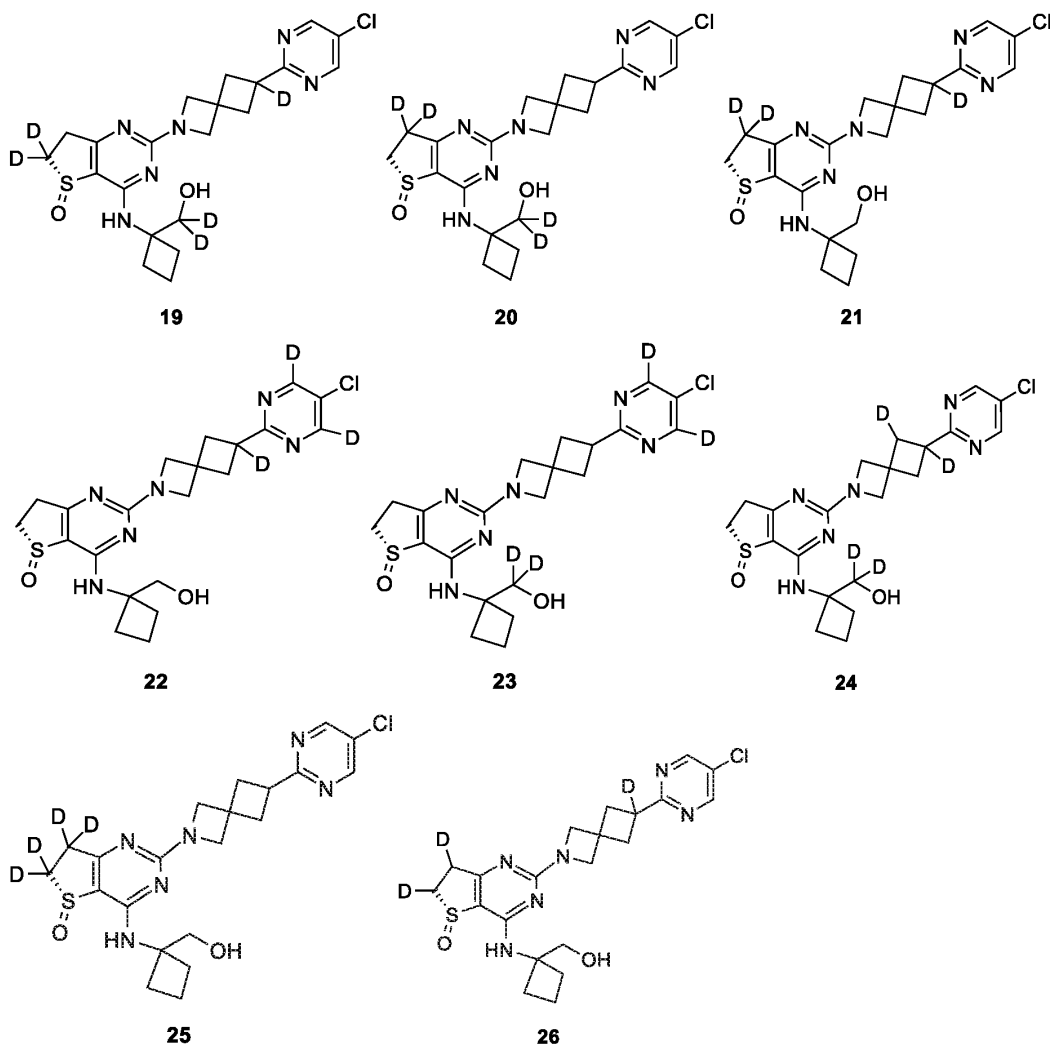




15. 根据权利要求 14 所述的化合物，其特征在于，所述化合物为如下结构：







16. 一种药物组合物，其特征在于，所述药物组合物包括：如权利要求 1-15 中任一所述的化合物，或其互变异构体、立体异构体、水合物、溶剂化物、药学上可接受的盐或前药；

和/或，所述药物组合物进一步包含药学上可接受的载体或辅料。

17. 权利要求 1-15 中任一所述的化合物，或其互变异构体、立体异构体、水合物、溶剂化物、药学上可接受的盐或前药，或权利要求 16 所述的药物组合物在制备药物或制剂中的用途，所述药物或制剂用于：

抑制 PDE4B，和/或

预防和/或治疗 PDE4B 相关的疾病，和/或

治疗 PDE4B 相关疾病时避免或减少胃肠道副作用。

18. 权利要求 1-15 中任一所述的化合物，或其互变异构体、立体异构体、水合物、溶剂化物、药学上可接受的盐或前药，或权利要求 16 所述的药物组合物，用于抑制 PDE4B、和/或用于预防和/或治疗 PDE4B 相关的疾病、和/或用于治疗 PDE4B 相关疾病时避免或减少胃肠道副作用。

19. 一种预防和/或治疗 PDE4B 相关的疾病、和/或治疗 PDE4B 相关疾病时避免或减少胃肠道副作用的方法，其特征在于，包括：

给需要的对象施用权利要求 1-15 中任一所述的化合物，或其互变异构体、立体异构体、水合物、溶剂化物、药学上可接受的盐或前药，或权利要求 16 所述的药物组合物。

20. 根据权利要求 17-18 任一项所述的用途或权利要求 19 所述的方法，其特征在于，所述 PDE4B

相关的疾病包括：呼吸疾病、胃肠疾病、关节、皮肤或眼睛的炎性疾病、癌症及外围或中枢神经系统疾病、自身免疫性疾病、移植排斥反应或与平滑肌收缩性相关的疾病；

任选地，所述呼吸疾病为伴随黏液产生增加、呼吸道炎症和/或阻塞性疾病的呼吸或肺部疾病；

任选地，所述呼吸疾病为 COPD、特发性肺纤维化、间质性肺病、 $\alpha 1$ -抗胰蛋白酶缺乏症、慢性鼻窦炎、哮喘或慢性支气管炎；

任选地，所述自身免疫性疾病为系统性红斑狼疮、类风湿关节炎、多发性硬化症、皮炎、多肌炎、血管炎或干燥症等弥漫性结缔组织病；

任选地，所述胃肠疾病为阶段性回肠炎、溃疡性结肠炎或克罗恩病；

任选地，所述关节、皮肤或眼睛的炎性疾病为类风湿性关节炎、结节病、干眼综合征或青光眼；

任选地，所述癌症为间皮瘤、神经母细胞瘤、直肠癌、结肠癌、熟悉的腺瘤性息肉病和遗传性非息肉性结直肠癌、食道癌、唇癌、喉癌、下咽癌、舌癌、唾液腺癌、胃癌、腺癌、甲状腺髓样癌、甲状腺乳头状癌、肾癌、肾实质癌、卵巢癌、宫颈癌、子宫体癌、子宫内膜癌、绒毛膜癌、胰腺癌、前列腺癌、膀胱癌、睾丸癌、乳腺癌、泌尿癌、黑色素瘤、脑瘤、淋巴瘤、头颈癌、急性淋巴白血病、慢性淋巴白血病、急性髓样白血病、慢性粒细胞白血病、肝细胞癌、胆囊癌、支气管癌、小细胞肺癌、非小细胞肺癌、多发性骨髓瘤、基底肉瘤、畸胎瘤、视网膜母细胞瘤、脉络膜黑色素瘤、精原细胞瘤、横纹肌肉瘤、骨肉瘤、软骨肉瘤、肌瘤、脂肪肉瘤、纤维肉瘤、尤因肉瘤和浆细胞瘤；

任选地，所述外围或中枢神经系统疾病为抑郁症、双相抑郁症或躁狂性抑郁症、急性和慢性焦虑状态、精神分裂症、阿尔茨海默氏病、帕金森氏病、急性和慢性多发性硬化症或急性和慢性疼痛和由中风、缺氧或颅-脑创伤所引起的脑损伤。